

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ

Учебное пособие

2-е издание, дополненное

Рекомендовано к изданию
Министерством образования и науки
Кыргызской Республики в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений

Бишкек 2015

УДК 616
ББК 54.191.
В 74

Ответственный редактор:
А.С. Джумагулова, д-р мед. наук, проф.

Рецензент:
Н.Н. Бримкулов, Президент АВВМ, д-р мед. наук, проф.

Авторский коллектив:
К.А. Джайлобаева, З.А. Абдулкадырова,
И.С. Сабилов, Г.С. Бобушева, Д.М. Мирбакиева

Рекомендовано к изданию
Ученым советом ГОУВПО КРСУ

В 74 ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ: учеб. пособие / К.А. Джайлобаева, З.А. Абдулкадырова, И.С. Сабилов и др. 2-е изд., доп. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2015. – 254 с., 67 рис., 33 табл.

ISBN 978-9967-19-345-1

Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения заболеваний суставов и соединительной ткани. Особое внимание уделено вопросам современных классификаций, дифференциальной диагностики и патогенетически обоснованного лечения, отвечающего требованиям доказательной медицины.

Предназначено для врачей, преподавателей, аспирантов, научных сотрудников, клинических ординаторов, студентов старших курсов медицинских вузов.

В 4108040700-16

УДК 616
ББК 54.191

ISBN 978-9967-19-345-1

© ГОУВПО КРСУ, 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	7
Острая ревматическая лихорадка	13
Ревматоидный артрит	32
Анкилозирующий спондилоартрит	59
Реактивный артрит	76
Псориатическая артропатия	84
Подагра	94
Остеоартроз	107
Остеопороз	124
Дифференциальный диагноз суставного синдрома	136
Системная красная волчанка	147
Антифосфолипидный синдром	187
Системная склеродермия	197
Дерматомиозит	215
Системные васкулиты	231
Литература	247

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АИЗ – аутоиммунные заболевания
АК – аортальный клапан
АКЛ – антитела к кардиолипину
АНА – антинуклеарные антитела
Анти ДНКазы В – антидезоксирибонуклеаза В
Анти-ЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду
АНФ – антинуклеарный фактор
АПК – антигенпредставляющие клетки
АС – анкилозирующий спондилоартрит
АСГ – антистрептогиалуронидаза
АСК – антистрептокиназа
АСЛ-О – антистрептолизин-О
АСС – антисинтезанный синдром
АСТ – антистрептококковые антитела
ACR – Американская коллегия ревматологов
АТ – антитела
АТСК – аутологичная трансплантация стволовых клеток
а-в блокада – атриовентрикулярная блокада
АФЛА – антифосфолипидные антитела
АФС – антифосфолипидный синдром
BASDAY – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
БГСА – β гемолитический стрептококк группы А
ВА – волчаночный антикоагулянт
ВИГ – внутривенный иммуноглобулин
ГВ – гранулематоз Вегенера
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГмВ – геморрагический васкулит
ГКС – глюкокортикостероиды
ДБСТ – диффузные болезни соединительной ткани
DLCO – диффузионная способность легких
ДМ – дерматомиозит
ДНК – дезоксирибонуклеаза

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИД – иммунодепрессанты
ИК – иммунные комплексы
ИМТ – индекс массы тела
ИМФ – иммуноферментный метод
ИПЛ – интерстициальное поражение легких
И-ФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа
ЛС – лекарственные средства
LE – волчаночные клетки
МРТ – магнитно-резонансная томография
МК – митральный клапан
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
HLA B27 – антиген гистосовместимости
ОА – остеоартроз
ОК – остеокласты
ОП – остеопороз
ПсА – псориатический артрит
ПГ – протеогликаны
ПС – плазмасорбция
ПМК – пролапс митрального клапана
ПФ – плазмаферез
ПФС – плюснефаланговый сустав
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РА – ревматоидный артрит
РеА – реактивный артрит
РЗ – ревматические заболевания
РЛ – ревматическая лихорадка
РФ – ревматоидный фактор
РПС – ревматический порок сердца
СИ – сакроилеит
СВ – системные васкулиты
СГЗ – склеродермическая группа заболеваний
СКВ – системная красная волчанка
СН – сердечная недостаточность
СРБ – С-реактивный белок
ССД – системная склеродермия

СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани
ССА – серонегативные спондилоартриты
ССС – сердечно-сосудистая система
УП – узелковый периартериит
ФА – фиброзирующий альвеолит
ФНО α – фактор некроза опухоли α
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦсА – циклоспорин А
ЦФ – циклофосфан
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиография
ЭХОКГ – эхокардиография
ЮДМ – ювенильный дерматомиозит
ЮХС – ювенильный хронический спондилоартрит
ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит

ВВЕДЕНИЕ

Ревматические заболевания (РЗ) занимают значительное место в структуре общей заболеваемости населения во всех странах мира. Известно, что патология опорно-двигательного аппарата стоит в ряду основных причин временной утраты трудоспособности, занимая второе–третье место по дням и случаям нетрудоспособности среди всех регистрируемых официальной статистикой классов болезней, а доля общей инвалидности в связи с РЗ среди всех инвалидов составляет около 10 %. Озабоченность многих государств растущей распространенностью РЗ, увеличивающимися вследствие этого трудовыми и экономическими потерями, привела к разработке под эгидой ВОЗ десятилетней программы изучения патологии костей и суставов (Bone and Joint Decade, 2000–2010).

По данным медико-информационного центра Министерства здравоохранения Кыргызской Республики за последние 8–10 лет в Кыргызстане регистрируется увеличение частоты (+36,6 %) ревматической лихорадки (РЛ). Кыргызстан занимает лидирующее место (643 случая на 100 000 населения) по распространённости острой ревматической лихорадки/хронической ревматической болезни сердца среди развивающихся стран, что было продемонстрировано на XIII международном конгрессе ревматологов Азии и Тихоокеанской лиги, APLAR (Asia Pacific League Association of Rheumatology), в сентябре 2008 г. в Йокогаме (Япония).

Ревматология – это быстро развивающаяся наука, ежегодно появляются новые данные по этиологии и патогенезу различных заболеваний, совершенствуются методы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации больных.

Однако знания практических врачей и субординаторов по вопросам ревматологии недостаточны, это объясняется неполными сведениями о ревматических заболеваниях, получаемыми студентами медицинских вузов, отсутствие или нехватка специальной медицинской литературы.

В учебном пособии на современном уровне изложены этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение наиболее распространенных ревматических болезней.

Надеемся, что настоящее учебное пособие по вопросам дифференциальной диагностики и лечения в ревматологии поможет расширить информацию о ревматических болезнях и будет способствовать улучшению диагностики и трудового прогноза при этих заболеваниях.

Студент должен знать: определение; этиологические факторы; особенности патогенеза; классификацию; основные клинические проявления; лабораторные и инструментальные данные; критерии диагностики; заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику; принципы этиопатогенетической терапии; исход, прогноз, диспансеризацию.

Студент должен уметь: выявить основные жалобы больного; целенаправленно собрать анамнез; провести осмотр и выявить симптомы заболеваний; интерпретировать данные лабораторных и функциональных методов исследования; провести дифференциальную диагностику; определить план лечения; дать рекомендации по первичной и вторичной профилактике ревматических болезней.

Уровни достоверности

Авторы учебного пособия использовали единые критерии для присвоения уровней достоверности. Достоверность условно разделяют на 4 уровня: А, В, С и D

А	Высокая достоверность	Основана на заключениях систематических обзоров. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех публикуемых клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом мета-анализа
В	Умеренная достоверность	Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний
С	Ограниченная достоверность	Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например без рандомизации
D	Неопределенная достоверность	Утверждение основано на мнении экспертов, клинические исследования отсутствуют

Аутоиммунитет составляет основу широкого спектра ревматических болезней, включая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию, системные васкулиты и др. Аутоиммунные заболевания (АИЗ) поражают 5–7 % населения. В развитии аутоиммунных процессов важную роль играют регуляторные нарушения в иммунной системе.

АИЗ развиваются, как правило, в молодом возрасте. У женщин эти заболевания развиваются чаще, с возрастом вероятность развития АИЗ увеличивается. По оценкам экспертов, они составляют 15–20 % общетерапевтической патологии.

Иммунная система представляет комплекс органов и тканей, содержащих иммунокомпетентные клетки, которые обеспечивают антигенную индивидуальность и однородность организма.

Центральными (первичными) структурами иммунной системы являются костный мозг и вилочковая железа. В них происходит антигеннезависимое деление и созревание лимфоцитов, которые впоследствии мигрируют в периферические органы иммунной системы.

К **периферическим** (вторичным) структурам иммунной системы относятся селезенка, лимфатические узлы, миндалины.

В этих структурах происходит антигеннезависимое и антигензависимое: пролиферация и дифференцировка лимфоцитов. Зрелые лимфоциты впервые контактируют с антигеном в периферических лимфоидных органах. Они постоянно циркулируют (рециркулирующие лимфоциты) с кровью и лимфой как между различными лимфоидными органами, так и в других органах и тканях организма, осуществляя постоянный надзор за антигенным индивидуальным составом организма, а также в реализации межклеточных взаимодействий лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов.

Т и В-лимфоциты, как и другие лейкоциты, на своей поверхности экспрессируют различные молекулы, по которым при помощи моноклональных антител (МАТ) идентифицируют их принадлежность к конкретной клеточной популяции. **В-лимфоциты** созревают в костном мозге, пьеровых бляшках, определенных зонах селезенки и лимфоузлов, продолжительность их жизни составляет не больше 10 дней, если они не активируются антигеном.

В-лимфоциты обеспечивают реализацию **гуморального иммунного ответа** с участием иммуноглобулинов. У человека выделяют 5 основных классов иммуноглобулинов: **A, D, G, E, M**. Часть из них представляет мономеры Ig G, E, D, а часть полимеры – IgA, IgM. Каждая субъединица иммуноглобулина состоит из 4-х цепей: двух тяжелых и двух легких. У каждого мономера есть 2 антигенсвязывающих центра.

IgG – стандартные основные антитела, составляют 75–80 % общего уровня иммуноглобулинов сыворотки человека.

IgM первыми синтезируются и появляются в сыворотке крови после контакта антигена с клетками иммунной систе-

мы. **IgM** служат рецепторами для антигенов на поверхности В-лимфоцитов, способны активировать факторы системы комплемента. Основными маркерами для идентификации В-клеток являются CD 19, CD 20, CD 22. Часть В-лимфоцитов могут дифференцироваться в плазматические клетки, продуцирующие IgA или IgG или IgE; этот процесс получил название «переключения синтеза иммуноглобулинов» и является результатом мутации или изменения активности гена.

Т-лимфоциты представлены различными клонами клеток. Их пролиферация и дифференцировка происходят в вилочковой железе, их обозначают как тимус-зависимые лимфоциты, развиваются, как и В-клетки, из стволовых кроветворных клеток костного мозга. Т-лимфоциты попадают с кровью в тимус, где происходит их антагеннезависимое созревание. Т-лимфоциты ответственны за реализацию клеточного звена иммунного ответа и аллергических реакций, а также участвуют в регуляции **гуморального иммунного ответа**. Т-клетки состоят из функциональных подтипов CD4 и CD8, Т-хелперы (Th) – CD4; Т-клетки. При активации они синтезируют и секретируют цитокины (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6). Т-лимфоциты (супрессоры) являются представителями CD-8 Т-клеток, регулируют интенсивность иммунного ответа, подавляют активность ТН-клеток, предотвращают или тормозят развитие аутоагрессивных иммунных реакций.

Антигенпредставляющие клетки (АПК, А-клетки) присутствуют в крови, лимфатических узлах, тимусе, селезенке, коже. К ним относятся макрофаги, моноциты, дендритные клетки. Эти клетки захватывают, перерабатывают и представляют антиген на своей поверхности иммунокомпетентным клеткам, вырабатывают ИЛ и другие цитокины, секретируют простагландин E-2, угнетающий иммунный ответ. АПК способны обнаруживать антигенные структуры и адгезировать к ним.

После контакта с носителем чужеродной антигенной информации и переработки его мононуклеарные фагоциты передают сведения о его антигенной детерминанте В- и Т-лимфоцитам, «организующим» иммунный ответ. Эта функция мононуклеарных фагоцитов получила название антиген-представляющей.

90 % антигена подвергается быстрому разрушению и выводится из клетки. Около 1–3 % исходно поглощенного антигена вновь появляется на поверхности и обнаруживается там длительное время, затем происходит представление, информация о ней Т- и В-лимфоцитам.

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) – постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), проявляющееся системным воспалительным процессом соединительной ткани, с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы (кардит, панкардит), суставов (мигрирующий полиартрит), мозга (хорея), кожи (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающееся у предрасположенных лиц, главным образом, молодого возраста (7–15 лет) (ВОЗ).

ВОЗ свидетельствует о высокой (от 20 до 50 %) распространенности инфекций верхних дыхательных путей, вызванных стрептококками группы А среди школьников, что создает потенциальную возможность развития ОРЛ у предрасположенных к ней лиц, особенно, молодого возраста.

Эволюция современной ОРЛ характеризуется следующими особенностями: относительная стабилизация заболеваемости в большинстве стран, тенденция к повышению заболеваемости в старшем возрасте (20–30 лет), увеличение частоты случаев с затяжным и латентным течением, малосимптомность и моноорганность поражения.

ЭТИОЛОГИЯ

Установлена хронологическая связь между ангиной или фарингитом, вызванными БГСА и развитием ОРЛ. Клеточная мембрана стрептококка содержит М-протеины, тропные к сердечной ткани, так называемые «ревматогенные» штаммы (М 1, М 3, М 5, М 6, М 14, М 18, М 19, М 24), которые обладают следующими свойствами:

- высокая контагиозность и тропность к ткани носоглотки;
- наличие большой гиалуроновой капсулы и способность индуцировать синтез типоспецифических антител;
- наличие крупных молекул М-протеина на поверхности штаммов с характерной генетической структурой М-протеина;

- наличие в молекулах М-протеина эпитопов, перекрестно реагирующих с различными тканями макроорганизма хозяина: миозином, синовией, мозгом, сарколеммой.

М-протеин обладает свойствами *суперантигена*, индуцирующего эффект аутоиммунитета. Приобретенный аутоиммунный ответ может быть, в свою очередь, усилен последующим инфицированием ревматогенными штаммами БГСА, содержащими перекрестно-реактивные эпитопы.

Среди повреждающих факторов имеют значение Т-протеин (фактор типоспецифичности стрептококка), гиалуриновая кислота капсулы, способная подавлять фагоцитарную активность нейтрофилов. Группа экзоферментов стрептококка вызывает тканевые повреждения, как например, гиалуронидаза – деполимеризацию гиалуриновой кислоты, стрептокиназа – активацию кининовой системы, принимающей участие в развитии воспаления.

Немаловажное значение играют L-формы стрептококка (виодоизмененные), что сохраняет патогенность микроба и персистирует в течение длительного времени в организме человека. При неблагоприятных условиях L-формы способны превращаться в ревертант с восстановлением вирулентности и активного воспалительного процесса.

Факторы риска ОРЛ:

- **хроническая очаговая инфекция** у индивидуума и хронический тонзиллит у родственников;
- **бытовой:** плохие жилищно-бытовые условия и условия работы (повышенная влажность, низкая температура воздуха);
- **возрастно-половой:** преобладают лица молодого возраста (7–20 лет), женщины болеют в 2,6 раза чаще, чем мужчины;
- **генетический:** отягощенная наследственность (РЛ у близких родственников) и носительство генетических маркеров, в частности, аллоантигена В-лимфоцитов D8/17;
- **вирусная инфекция и переохлаждение** в осенне-весенний период.

ПАТОГЕНЕЗ

Развитие ОРЛ определяется:

- **прямым токсическим** повреждением миокарда «кардиотропными» ферментами БГСА (стрептолизины O и S, стрептокиназа и гиалуронидаза, дезоксирибонуклеаза B и др.);
- **иммунным ответом на антигены β ГСА**, приводящим к синтезу противострептококковых антител: антистрептолизина-O (АСЛ-O), антистрептогиалуронидазы (АСГ), антистрептокиназы (АСК), антидезоксирибонуклеазы B (анти-ДНК-азы B) в высоких титрах, перекрестно реагирующих с антигенами поражаемых тканей человека («феномен молекулярной мимикрии»);
- ассоциацией развития иммунопатологического процесса с увеличением концентрации **интерлейкинов – a₁ и b₁, растворимого рецептора фактора некроза опухоли и неоптерина**, отражающих активацию моноцитов/макрофагов, а также с повышенным уровнем растворимого рецептора интерлейкина-2, характеризующим активацию Т-лимфоцитов;
- **мультифакториальной моделью наследования, согласно которой большое число генов обуславливает непрерывную изменчивость подверженности заболеванию**, что подтверждается:
 - более частым развитием ОРЛ у родных братьев и сестер больного, один из родителей которых страдает этим заболеванием, а также более высоким распространением заболевания среди гомозиготных близнецов, чем среди гетерозиготных;
 - ассоциацией ОРЛ с определенными группами крови (A и B), фенотипами кислой эритроцитарной фосфатазы и высокой частотой носительства антигенов гистосовместимости HLA-A11, B35, DR2, 4, 5 и DR7, CW2, CW3. Причем у больных с поражением клапанов чаще выявляется HLA A3, а при поражении аортального клапана – B15, как и наличие стойко высокого уровня антител к кардиолипину и неоптерину (факторов риска развития клапанной патологии).

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Основным фактором ОРЛ является первичное и преимущественное поражение соединительной ткани, в первую очередь сердца и сосудов. Выделяют *четыре стадии изменений соединительной ткани при ОРЛ*:

- *мукоидное набухание* (дезорганизация коллагеновых волокон), однако, что очень важно, *обратимое*, длительностью 1–2 мес.;
- *фибриноидное набухание* (развивается *необратимый* фибриноидный *некроз*);
- *пролиферативная стадия (стадия гранулематоза)* – вокруг сосудов, в миокарде, эндокарде скапливаются клетки (гистиоциты, лимфоидные, плазматические и тучные клетки) и образуется *гранулема Ашофф – Талалаева*;
- *стадия склероза* (клетки гранулемы переходят в фибробласты), исходом может быть миокардиосклероз, адгезивный перикардит, пролапс митрального (реже, аортально-го) клапана, и возможность формирования порока сердца.

Цикл формирования и рубцевания гранулемы занимает в среднем 3–4 мес.

Излюбленная локализация патологического процесса – *митральный клапан (МК)*, реже – *аортальный (АК) и трехстворчатый*.

К числу неспецифических, но важных для патогенеза и морфогенеза ОРЛ относятся изменения сосудов микроциркуляторного русла, которые обнаруживаются во всех органах. В суставных тканях при клинически выраженном ревматическом полиартрите наблюдаются проявления дезорганизации соединительной ткани, экссудативное воспаление, васкулит. Особенностью ревматического поражения суставов является обратимость процесса не только в фазе мукоидного набухания, но и в начальных стадиях фибриноидных изменений.

В основе поражения нервной системы лежит вовлечение в ревматический процесс сосудов мозга. Патологический субстрат малой хорей – изменение клеток полосатого тела, субталамиче-

ских ядер, коры головного мозга и мозжечка. Поражение кожи и подкожной жировой клетчатки проявляется признаками васкулита, эндотелиоза и очаговой воспалительной инфильтрации.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Таблица 1 – Классификация ревматической лихорадки (APP, 2003)

Клинические варианты	Клинические проявления		Исход	Стадии НК	
	основные	дополнительные		КСВ*	NYHA**
Острая ревматическая лихорадка. Повторная ревматическая лихорадка.	Кардит	Лихорадка	Выздоровление	0	0
	Артрит	Артралгии	Хроническая ревматическая болезнь сердца:		
	Хорея	Абдоминальный синдром	- без порока сердца***	IA	II
	Кольцевидная эритема	Серозиты	- порок сердца****	IB	III
	Подкожные ревматические узелки			III	IV

Примечание:

* – по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко;

** – функциональный класс по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA);

*** – возможно наличие поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок без регургитации, которое уточняется с помощью ЭхоКГ;

**** – при наличии впервые выявленного порока сердца необходимо, по возможности, исключить другие причины его формирования (инфекционный эндокардит, первичный антифосфолипидный синдром, кальциноз клапанов дегенеративного генеза и др.)

В представленной классификации (таблица 1) выделяется два варианта исходов заболевания.

При **выздоровлении** речь идет о полном обратном развитии клинической симптоматики ОРЛ с нормализацией лабораторных

показателей и отсутствием каких-либо остаточных изменений, включая инструментальные данные.

Под *хронической ревматической болезнью сердца* понимается заболевание, характеризующееся стойким поражением сердечных клапанов в виде поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок или порока сердца (недостаточность и/или стеноз), сформировавшегося после перенесенной ОРЛ. Важно отметить, что при наличии впервые выявленного порока сердца необходимо, по возможности, уточнить его генез (перенесенный инфекционный эндокардит и др.).

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Важно заподозрить ранние проявления ОРЛ уже в продромальном периоде, когда после перенесенной ангины или фарингита в течение 1–3 недель сохраняются немотивированная слабость, головные боли, повышенная потливость, летучие артралгии, субфебрилитет, и главное, сохраняется повышенное СОЭ в течение 1–2 недель. Иногда после продромального периода ОРЛ может протекать бессимптомно. Ранним признаком заболевания является лихорадка (обычно без ознобов), сопровождающаяся выраженной потливостью.

Для диагностики ОРЛ применяют критерии Киселя–Джонса, пересмотренные Американской кардиологической ассоциацией в 1992 г. (Dajani AS et al.) и модифицированные Ассоциацией ревматологов России в 2003 г. (Насонова В.А. и соавт.) (таблица 2).

Наличие у больного *двух больших критериев или одного большого и двух малых* в сочетании с данными, подтверждающими предшествующую инфекцию βГСА, свидетельствует о высокой вероятности ОРЛ.

Повторная ОРЛ устанавливается у больных с ревматическим анамнезом без ХРБС при наличии двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев в сочетании с данными, подтверждающими предшествующую инфекцию, вызванную стрептококками группы А. На фоне ХРБС для диагностики повторной ОРЛ достаточно двух малых критериев в сочетании с данными, подтверждающими предшествующую инфекцию, вызванную стрептококками группы А (WHF, 2008).

Таблица 2 – Критерии Киселя-Джонсона, применяемые для диагностики ОРЛ (в модификации АРР, 2003)

Большие критерии	Малые критерии		Данные, подтверждающие предшествующую А-стрептококковую инфекцию
Кардит Артрит Хорея Кольцевидная эритема Подкожные ревматические узелки	Клинические	Артралгия Лихорадка	Позитивная А-стрептококковая культура, выделенная из зева или положительный тест быстрого определения А-стрептококкового антигена Повышенные или повышающиеся титры противострептококковых антител АСЛ-О, анти-ДНКаз-В
	Лабораторные	Повышенные острофазовые реактанты: СОЭ СРБ	
	Инструментальные	Удлинение интервала PR на ЭКГ. Признаки митральной и/или аортальной регургитации при доплер-ЭХОКГ	

Ревматическое поражение сердца – кардит – главный синдром ОРЛ (90–95 % случаев), который определяет тяжесть течения заболевания и его исход.

Проявления кардита: эндокардит (вальвулит), миокардит, перикардит

Ревматический вальвулит (с поражением преимущественно МК, реже – АК) проявляется **сердечными шумами**:

- **систолический шум**, являющийся отражением митральной регургитации: дующий, связанный с I тоном, занимает большую часть систолы, лучше всего выслушивается в области верхушки сердца, обычно проводится в левую подмышечную область;
- **мезодиастолический шум** непостоянный, низкочастотный на верхушке;

- **базальный протодиастолический шум**, характерный для аортальной регургитации, начинается сразу после II тона, высокочастотный, дующий, убывающий, лучше всего выслушивается вдоль левого края грудины, после глубокого выдоха, при наклоне больного вперед.

Миокардит может быть очаговый или диффузный.

Субъективные симптомы: повышенная утомляемость, боли в сердце, сердцебиение, одышка.

Объективные симптомы:

- ослабление звучности I тона (выпадение мышечного компонента);
- систолический шум функционального характера на верхушке сердца (так как снижен тонус сосочковых мышц, которые прикрепляются к створкам клапана);
- нарушения ритма и проводимости (на ЭКГ – дисфункция синусно-предсердного узла в виде тахикардии, брадикардии или дыхательной аритмии);
- смещение границ сердца (преимущественно влево);
- признаки сердечной недостаточности (для очагового миокардита не характерны последние два симптома).

Часто (45–75 % случаев) при первичном ревматическом поражении сердца удается обнаружить дополнительные III и реже (15–25 %) – IV тоны. При этом частота их выявления, как правило, коррелирует с тяжестью кардита. **Систолический шум при миокардите** обычно бывает слабым или умеренным, лучше прослушивается в V точке, реже – на легочной артерии; за пределы сердечной области, как правило, не проводится.

К достоверным критериям **кардита** (ВОЗ, 1989) относят как минимум один из четырех критериев:

- характерные для ревматического эндокардита сердечные шумы, ранее не выслушиваемые;
- дилатацию камер сердца (кардиомегалия);
- застойную сердечную недостаточность у детей и молодых взрослых при отсутствии других определенных ее причин;
- перикардит (фибринозный, экссудативный).

Условно при выявлении первого критерия кардит рассматривают как легкий, первого и второго – средней тяжести, а трех или четырех критериев – тяжелый. В том случае, если у больного имеет место только такой «большой» критерий ОРЛ, как полиартрит, диагностические сложности возникают при недостаточном наборе «малых» критериев.

Перикардит может быть сухой или экссудативный (с небольшим количеством выпота). Возможно появление шума трения перикарда.

Вследствие перенесенного кардита возможно:

- формирование *проlapsа митрального (реже аортального) клапана*;
- развитие *миокардиосклероза* с нарушением ритма и проводимости (экстрасистолия, мерцательная аритмия, полная атриовентрикулярная блокада);
- *развитие адгезивного перикардита*.

Ревматический порок сердца (РПС) формируется как исход кардита. Преобладают изолированные формы РПС:

- митральная недостаточность (наиболее часто);
- недостаточность аортального клапана;
- митральный стеноз;
- митрально-аортальный порок.

Максимальное количество (75 %) случаев РПС наблюдается в течение 3 лет от начала болезни. Повторные атаки ОРЛ, как правило, усугубляют выраженность клапанной патологии сердца. У больных, перенесших первую атаку ОРЛ в возрасте 23 лет и старше, сочетанные и комбинированные РПС формируются в 90 % случаев.

Ревматический полиартрит – ведущий симптом 2/3 случаев первой атаки ОРЛ.

Основные симптомы острого ревматического артрита:

- **острое начало суставного синдрома** с лихорадкой, припухлостью (за счет синовита и поражения периартикулярных тканей), ограниченность движений – болевая контрактура (боль в суставах, часто резкая, продолжительная, интенсивность которой не изменяется в течение суток), возможно покраснение кожи над пораженными суставами;

- вовлечение в процесс *крупных и средних суставов*, чаще всего коленных и голеностопных, лучезапястных и локтевых;
- *симметричность*, множественность поражения;
- *мигрирующий артрит* (летучесть суставного синдрома);
- *отсутствие деформаций*;
- *быстрое обратное развитие патологического процесса*, особенно на фоне противовоспалительной терапии, боли исчезают в течение нескольких дней или даже часов.

В 10–15 % случаев выявляется только *артралгия* (мигрирующая боль в крупных суставах различной интенсивности), которая в отличие от артрита не сопровождается болезненностью при пальпации и другими симптомами воспаления.

Преобладающая форма поражения в последние годы – *олигоартрит*, реже – *моноартрит*. В отдельных случаях возможны атипичные проявления суставного синдрома – поражение мелких суставов кистей и стоп. Иногда в патологический процесс вовлекаются крестцово-подвздошные сочленения (асимптомные сакроилеиты I–II стадий по Dale), чаще у мужчин молодого возраста, грудино-ключичные и ключично-акромиальные суставы, шейный и грудной отделы позвоночника. Чаще наблюдается последовательное вовлечение все новых суставов, при еще не разрешившемся воспалении в уже пораженных суставах.

Ревматическая хорея (малая хорея, хорея Сиденгама) – поражение нервной системы, диагностируется в 6–30 % случаев, преимущественно у детей, редко у подростков. Чаще отмечается у девочек и девушек. Основные клинические проявления – это пентада синдромов, наблюдающихся в различных сочетаниях:

- хореические гиперкинезы;
- мышечная гипотония (вплоть до дряблости мышц с имитацией параличей);
- расстройства статики и координации;
- сосудистая дистония;
- психоэмоциональные нарушения (неустойчивость настроения, раздражительность, плаксивость и т. д.).

При ревматической хорее нарушается почерк, речь становится невнятной, движения неловкими. Малой хорее часто сопут-

ствуют симптомы вегетативной дистонии: потливость, стойкий красный дермографизм. На фоне адекватного лечения симптомы хореи исчезают через 1–2 мес.

Малая хорея, как правило, сочетается с другими клиническими синдромами ОРЛ (кардит, полиартрит), однако у 5–7 % больных она может быть единственным проявлением болезни.

Кольцевидная (аннулярная) эритема наблюдается у 4–17 % больных детей на высоте атаки ОРЛ. Характеризуется бледно-розовыми кольцевидными высыпаниями диаметром от нескольких миллиметров до 5–10 см с преимущественной локализацией на туловище и проксимальных отделах конечностей (но не на лице!). Она имеет транзиторный мигрирующий характер, не возвышается над уровнем кожи, не сопровождается зудом или уплотнением, бледнеет при надавливании, быстро исчезает без остаточных явлений, таких как пигментация, шелушение, атрофические изменения (рисунок 1).



Рисунок 1. Кольцевидная эритема

Подкожные ревматические узелки в последние годы наблюдаются очень редко (1–3 %). Это округлые плотные малоподвижные безболезненные образования различных размеров на разгибательной поверхности суставов, в области лодыжек, ахилловых сухожилий, остистых отростков позвонков, затылочной области *gallea aponeurotica* с циклом обратного развития от 2 недель до 1 месяца. Встречаются обычно во время первой атаки

ОРЛ. Цикл обратного развития составляет 1–2 месяца, без остаточных явлений.

Другие клинические признаки: *ревматический плеврит, ревматическая пневмония или легочный васкулит (часто у лиц с панкардитом), преходящий нефрит* с незначительной протеинурией и гематурией. У 20 % больных наблюдается поражение щитовидной железы в виде *аутоиммунного тиреоидита*. *Поражение серозных оболочек встречается* у 5–7 % больных. В дебюте ОРЛ отмечается абдоминальный синдром, связанный с вовлечением брюшины, проявляется болями в животе, которые могут быть различными по своей выраженности и локализации. На фоне антиревматического лечения, как правило, отмечается быстрое обратное развитие симптомов.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

В крови отмечаются увеличение СОЭ, тенденция к лейкоцитозу, повышение показателей серомукоида, положительный тест на С-реактивный белок (СРБ), диспротеинемия с уменьшением количества альбуминов и нарастанием уровня глобулиновых фракций за счет повышения содержания γ -глобулинов.

При серологических исследованиях выявляют повышенные или повышающиеся в динамике титры противострептококковых антител. При этом повышение титров АСЛ-О наблюдается в 80–90 % случаев ОРЛ, анти-ДНКазы В и АСГ – в 95–97 % случаев. Двукратное повышение титра может рассматриваться как диагностически значимое. Отражением аутоиммунных процессов является увеличение всех классов иммуноглобулинов (А, М и G), выявление циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

При бактериологическом исследовании мазка из зева в 15–20 % случаев обнаруживают БГСА. Лабораторные показатели, как правило, имеют прямую связь со степенью активности ревматического процесса, за исключением хореи, когда, несмотря на выраженные клинические проявления, они могут оставаться в пределах нормальных значений.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Электрокардиография (ЭКГ) важна для уточнения характера нарушения сердечного ритма и проводимости (часто экстрасистолы, предсердно-желудочковые блокады I–II степени, редко полная атриовентрикулярная блокада с приступами Морганьи-Эдемса-Стокса), и в большей степени характеризует **миокардит**. Существенное диагностическое значение имеет **удлинение интервала P-Q (a-v блокада I ст.)**, для кардита характерна быстрая динамика ЭКГ – в течение 1–2 недель.

У лиц с выраженным митральным вальвулитом наблюдаются признаки острой перегрузки левого предсердия с митрализацией зубца P. При вальвулите аортальных клапанов – признаки диастолической перегрузки левого желудочка.

Фонокардиография позволяет выявить ослабление I тона, появление дополнительных III и IV тонов, систолический шум в области верхушки сердца, базальный протодиастолический шум, при формировании порока сердца – соответствующие изменения.

Эхокардиография (ЭХОКГ)

При миокардите – умеренное увеличение полостей сердца, признаки нарушения сократительной функции миокарда. Признаки **вальвулита** – изменения структуры краев створок клапанов: утолщение, «лохматость» эхосигнала от створок и хорд клапана (70 %), множественные эхо-сигналы от них, увеличение амплитуды открытия передней створки МК, краевое булавовидное утолщение передней митральной створки, гипокинезия задней митральной створки, при этом визуализируются подклапанные структуры (в норме последние не видны). При поражении АК – ограниченное краевое утолщение створок, преходящий пролапс. Более чем у половины – мелкоамплитудное дрожание передней створки МК. Часто утолщение эхо-сигнала от створок АК.

При **доплер-ЭХОКГ** выявляются митральная регургитация, преходящий куполообразный изгиб передней митральной створки, аортальная регургитация.

При рентген-исследовании сердца у лиц с **митральным**

вальвулитом выявляют митральную конфигурацию сердца за счет выполнения «тали» сердца ушком левого предсердия, увеличения обеих левых камер, иногда признаки нарушения гемодинамики в венозном русле легких. Для **вальвулита АК** характерны: формирование аортальной конфигурации, преимущественное увеличение левого желудочка, относительное усиление пульсации его и аорты.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Миокардиты неревматического происхождения:

- наличие хронологической связи заболевания с острой носоглоточной инфекцией, чаще всего вирусной этиологии, с обострением хронического тонзиллита;
- короткий (менее 5–7 дней) латентный период между клинической проявлениями носоглоточной инфекции и началом миокардита или отсутствие такого периода;
- аллергический синдром в виде крапивницы, вазомоторного ринита и конъюнктивита, лекарственной непереносимости;
- развитие заболевания в любом возрасте;
- отсутствие артрита и выраженных артралгий;
- активное предъявление жалоб на нарушение работы сердца (одышка, кардиалгия, сердцебиение, изменение сердечного ритма);
- отсутствие корреляции между выраженностью миокардита и лабораторными показателями;
- медленная динамика клинических и электрокардиографических изменений под влиянием противовоспалительной терапии;
- наличие у больного кардиомегалии, тяжелых нарушений ритма и проводимости, прогрессирующей сердечной недостаточности (СН) с учетом рентгенологического и ЭХОКГ-исследования позволяет заподозрить тяжелый миокардит.

Инфекционный эндокардит позволит диагностировать на более ранних стадиях посев крови на бактериемию до назначения пенициллинотерапии, для которого характерно:

- немотивированное длительное повышение температуры тела, сопровождающееся интоксикацией;
- быстрое развитие недостаточности клапана(ов) сердца;
- прогрессирующая СН;
- тромбоэмболический синдром;
- поражение других органов и систем (васкулит, гепатит, гломерулонефрит, геморрагические высыпания на коже и слизистых);
- значительное увеличение СОЭ, повторное обнаружение положительной гемокультуры;
- выявление вегетаций при ЭХОКГ;
- эффективность массивной антибактериальной терапии;

Гипердиагностика у молодых с функциональными шумами

При пролапсе митрального клапана (ПМК) при аускультации характерно наличие в зоне проекции МК щелчка (клика) в середине систолы, следующего за ним позднего систолического шума митральной регургитации и результаты ЭХОКГ (избыточное движение створок МК в полость ЛП во время систолы).

Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма), возбудителем которого является спирохета *Borrelia burgdorferi* (передаваемая при укусе клеща), может протекать с развитием артрита, кардита, поражения ЦНС (энцефалита) и кожи (хроническая мигрирующая эритема). Для дифференциальной диагностики этих заболеваний необходимы тщательный анализ данных анамнеза и проведение серологического обследования больных в отношении выявления АТ к *B. burgdorferi*.

Иногда ОРЛ необходимо отличать от *антифосфолипидного синдрома*, который может проявляться поражением клапанов сердца и развитием хореи. При дифференциальной диагностике следует учитывать данные анамнеза и результаты определения антифосфолипидных АТ.

ЛЕЧЕНИЕ

Разработано **трехэтапное** лечение больных с ОРЛ:

1 этап – стационарный;

2 этап – долечивание в санатории кардиоревматологического профиля;

3 этап – длительное диспансерное наблюдение семейным врачом.

Всем пациентам с ОРЛ показана госпитализация с обязательным соблюдением постельного режима в течение первых трех недель болезни.

При наличии кардита с явлениями СН обязателен постельный режим и дальнейшее ограничение физической активности не менее 2 недель после снижения активности процесса.

При явлениях СН назначают диету с ограничением поваренной соли, жидкости и углеводов, богатую белком (не менее 1 г/кг), витаминами и калием.

Больным с хореей обеспечивают полный психический и физический покой до момента улучшения состояния.

Медикаментозное лечение ОРЛ состоит из этиотропной (антимикробной), патогенетической (противовоспалительной, противоревматической) и симптоматической терапий.

Основа **этиологического** лечения – препараты **бензилпенициллина**, оказывающие бактерицидное действие на БГСА. **Взрослым и подросткам: бензилпенициллин – 1–1,5 млн ЕД/сут в/м 4 раза в сутки в течение 10 дней.** В дальнейшем переходят на применение пенициллина пролонгированного действия – бензатинбензилпенициллина – 2,4 млн. ЕД. в/м 1 раз в 3 недели. При непереносимости пенициллина применяют **макролиды**. **Взрослым и подросткам:** азитромицин (сумамед) – 0,5 г/сут внутрь в 1-е сутки, затем по 0,25 г/сут в течение 6 сут или мидекамицин – 1,2 г/сут внутрь в 3 приема; эритромицин – 1,5 г/сут внутрь в 3 приема; кларитромицин – 0,5 г/сут внутрь в 2 приема; спирамицин – 6 млн. ЕД/сут внутрь в 2 приема в течение 10 сут.

При наличии хронического рецидивирующего А-стрептококкового тонзиллофарингита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими б-лактамазы, достаточно высока. В этих случаях **целесообразно проведение курса лечения ингибиторзащищенными пенициллинами (амоксициллин/клавуланат) или оральными цефалоспоридами II поколения (цефуроксим), а при непереносимости**

b-лактамных антибиотиков назначаются линкозамини: клиндамицин – 0,6 г/сут в/м в 4 приема или линкомицин – 1,5 г/сут в/м в 3 приема в течение 10 сут.

Патогенетическая (противовоспалительная) терапия

1. Подавление активности ревматического процесса.
2. Предупреждение при первичном кардите формирования порока сердца.

3. При повторных атаках – предупреждение прогрессирования имеющихся пороков сердца.

4. При остром процессе и ярком или умеренном кардите (панкардит), полисерозите максимальной и умеренной активности процесса (СОЭ больше 20 мм/час):

- взрослым и подросткам назначают преднизолон по 20–30 мг/сут, внутрь утром после еды до достижения терапевтического эффекта (\approx 2 недели);
- детям преднизолон – 0,7–0,8 мг/кг/сут внутрь утром после еды (\approx 2 недели).

Затем дозу медленно снижают (по 2,5 мг каждые 5–7 дней). Общая продолжительность курса лечения – 1,5–2 мес. За 2 недели до полной отмены преднизолона назначить лечебную дозу аспирина или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и продолжить 2 недели после прекращения преднизолона.

Необходимо длительное лечение НПВП при слабо выраженном кардите, артрите без кардита, минимальной активности воспалительного процесса. Взрослым и подросткам назначают диклофенак внутрь по 75–150 мг/сут – 1,5–2 мес., детям – диклофенак внутрь 2–3 мг/кг/сут в 3 приема 1,5–2 мес.

Симптоматическая терапия. Лечение СН проводится по общепринятым принципам. Лечение хореи включает назначение этиологической и патогенетической терапии, а также нейролептика – аминазин 0,01 г/сутки или транквилизатора из группы бензодиазепинов – диазепам в дозе 0,006–0,01 г/сутки. При выраженных гиперкинезах возможно сочетание указанных средств с противосудорожными препаратами – карбамазепин в дозе 0,6 г/сутки. Продолжают терапию до получения клинического эффекта, затем дозу снижают медленно.

Во время нахождения больного в стационаре необходимо выявлять очаги хронической инфекции, при наличии РПС совместно с кардиохирургом определять показания к хирургическому лечению.

ПРОФИЛАКТИКА

Цель первичной профилактики – не допустить заболеваемости ОРЛ здоровых лиц. Она включает:

1. Мероприятия, направленные на повышение уровня естественного иммунитета и адаптационных возможностей организма по отношению к неблагоприятным условиям внешней среды:

- раннее закаливание;
- полноценное витаминизированное питание;
- максимальное использование свежего воздуха;
- рациональная физкультура и спорт;
- борьба со скученностью в жилищах, детских дошкольных учреждениях, школах, училищах, вузах, общественных учреждениях;
- проведение комплекса санитарно-гигиенических мер, снижающих возможность стрептококкового инфицирования коллективов, особенно детских.

2. Основу *первичной профилактики* составляет борьба со стрептококковой инфекцией:

- выявление носителей (обязательное бактериологическое исследование при носоглоточных инфекциях). Так как β ГСА передается воздушно-капельным путем, вероятность заражения увеличивается при высокой обсемененности и тесном контакте. Источниками инфекции являются больные и (реже) бессимптомные носители;
- своевременное и эффективное лечение острой и хронической рецидивирующей β ГСА-инфекции глотки: тонзиллита (ангины) и фарингита. При этом ***β -лактамы*** являются препаратами выбора.

3. Выявление и устранение ***факторов риска***, способствующих развитию ОРЛ.

Вторичная профилактика должна быть направлена на предупреждение повторных атак и прогрессирование заболе-

вания у лиц, перенесших ОРЛ, и предусматривает *регулярное введение пенициллина пролонгированного действия* – бензатинбензилпенициллина в/м 1 раз в 3 недели (доза для взрослых и подростков – 2,4 млн ЕД). При аллергии на пенициллины может быть использован эритромицин (250 мг x 2 раза в день) или азитромицин по 500 мг/с – в течение 5 дней ежемесячно.

Если необходима тонзиллэктомия, то ее осуществляют в среднем через 2–2,5 месяца от начала атаки ОРЛ.

Как правило, длительность вторичной профилактики должна составлять:

а) для лиц, перенесших ОРЛ без кардита (артрит, хорей), профилактика проводится в течение 5 лет после последней атаки или до 18-летнего возраста (по принципу «что дольше»);

б) в случаях излеченного кардита без формирования порока сердца – не менее 10 лет после последней атаки или до 25-летнего возраста (по принципу «что дольше»);

в) для больных с пороком сердца (в том числе после оперативного лечения) – пожизненно.

ПРОГНОЗ

Непосредственная угроза жизни в связи с ОРЛ практически отсутствует (за исключением чрезвычайно редких случаев панкардита в детском возрасте). В основном прогноз зависит от состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), а именно наличия и тяжести порока, выраженности СН. Важны сроки начала терапии, так как при поздно начатом лечении (как и при его отсутствии) вероятность развития РПС резко увеличивается.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное заболевание соединительной ткани, при котором в результате иммуновоспалительного процесса преимущественно поражаются периферические суставы с развитием в них эрозивно-деструктивных изменений.

Согласно данным ВОЗ, частота встречаемости РА в популяции колеблется от 0,6 до 1,3 %, при этом у близких родственников она достигает 3–5 %. Женщины болеют значительно чаще по сравнению с мужчинами (соотношение 3:1).

ЭТИОЛОГИЯ

Причины, приводящие к развитию РА, неизвестны.

1. В развитии заболевания важная роль отводится некоторым вирусам (вирус Эпштейна-Барра, лимфотропный Т-клеточный вирус, человеческий парвовирус В19) как триггерам болезни предрасположенных к ней индивидуумов.

2. Развитие заболевания связывается с генетической предрасположенностью, которая ассоциируется со вторым классом генов главного комплекса гистосовместимости HLA.

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза РА лежат глубокие нарушения иммунного ответа с дисбалансом количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток, с нарушением их функциональной активности и клеточной кооперации. Результатом взаимодействия макрофагов, Т- и В- лимфоцитов является выработка антител, которые при соединении с антигеном образуют иммунные комплексы, запускающие каскад иммуновоспалительных реакций:

1. Дисфункция Т- и В-лимфоцитов – снижение естественной килерной активности Т-лимфоцитов, что ведет к неконтролируемому синтезу В-лимфоцитами антител (иммуноглобулинов G, M).

2. Иммуноглобулины G повреждают синовиальную оболочку, она начинает вырабатывать Ig G-чужеродный антиген.

3. Плазматические клетки синовиальной оболочки и лимфоциты распознают Ig G как чужеродный и вырабатывают антитела (ревматоидный фактор). При участии комплемента образуются иммунные комплексы.

4. Иммунные комплексы вызывают повреждение фосфолипидов клеточных мембран, гистиоцитов, синовиоцитов, что способствует высвобождению медиаторов воспаления, простагландинов. Это ведет к развитию иммуновоспалительного процесса в тканях суставов и внутренних органов (рисунок 2).

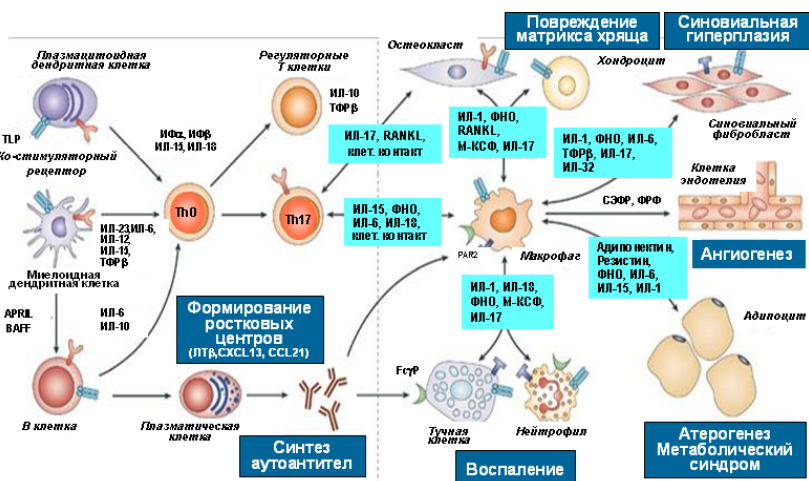


Рисунок 2. Схема патогенеза РА

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В начальном периоде наблюдается субсиновиальный отек, инфильтрация синовиальной оболочки лимфоцитами, полиморфно-ядерными лейкоцитами, моноцитами и плазматическими клетками, пролиферация и гиперплазия сосудистой стенки капилляров и посткапиллярных венул.

По мере прогрессирования заболевания происходит гиперплазия ворсин синовиальной оболочки с пролиферацией синовиальных клеток, отложение фибрина на синовиальной оболочке. Гипертрофированные синовиальные ворсинки прикрепляются к смежному краю сустав-

ного хряща, “наползая” на его поверхность и замещая хрящ – образуется так называемый “суставной паннус”. Эрозивные изменения хряща развиваются в результате пролиферации фибробластов с последующим образованием грануляционной ткани, которая разрушает затем и подлежащую кость, обуславливая возникновение эрозий, являющихся характерным рентгенологическим признаком РА. При прогрессировании заболевания “суставной паннус” трансформируется в зрелую фиброзную ткань, что ведет к развитию суставных анкилозов. Воспаление мягких тканей суставов сопровождается их уплотнением и склерозированием, приводящим к деформации суставов, образованию подвывихов и контрактур. В последующем развиваются процессы фиброзирование, приводящие к нестабильности сустава и нарушению его функции.

КЛАССИФИКАЦИЯ РА (АРР, 2007)

1. КОД по МКБ-10

- Серопозитивный ревматоидный артрит (M05.8)*.
- Серонегативный ревматоидный артрит (M06.0)*.
- Особые клинические формы РА:
 - синдром Фелти (M05.0)*;
 - болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (M06.1)*.
- Вероятный ревматоидный артрит (M05.9, M06.4, M06.9)*.

2. Клиническая стадия

- Очень ранняя стадия: длительность болезни < 6 мес.
- Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес – 1 год.
- Развёрнутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики ревматоидного артрита.
- Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений.

3. Степень активности болезни

0 = ремиссия (DAS28 * < 2,6)

I = низкая (DAS28 = 2,6–3,2)

II = средняя (DAS28 = 3,3–5,1)

III = высокая (DAS28 > 5,1)

DAS28 * – индекс, применяемый для оценки активности болезни

$$\text{DAS28} = 0,56x\sqrt{\text{ЧБС28}} + 0,28x(\text{ЧПС28}) + 0,7x \ln(\text{СОЭ}) = 0,014 \times \text{ОСЗП},$$

где ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов из 28: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные, ОСЗП – общее состояние здоровья пациента.

4. Внесуставные (системные) признаки

- Ревматоидные узелки.
- Кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедоангиит).
- Нейропатия (мононеврит, полинейропатия).
- Плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной).
- Сухой синдром.
- Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки).

5. Инструментальная характеристика рентгенологических стадий (по Штейнброкеру) (таблица 3):

Таблица 3 – Характеристика рентгенологических стадий РА (по Штейнброкеру)

Стадия	Характеристика
I	Околосуставной остеопороз небольшой. Единичные кистовидные просветления костной ткани. Незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах
II	Умеренный или выраженный околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей, немногочисленные костные эрозии (1–4). Множественные кистовидные просветления костной ткани. Небольшие деформации костей
III	II + множественные костные эрозии (>5) и эрозии суставных поверхностей, подвывихи и вывихи суставов. Множественные выраженные деформации костей
IV	III + костный анкилоз. Единичные (множественные) костные анкилозы. Множественные выраженные деформации костей. Субхондральный остеосклероз. Остеофиты на краях суставных поверхностей

Наличие или отсутствие эрозий (рисунок 3) [по данным рентгенографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ)]:

- незрозивный;
- эрозивный.

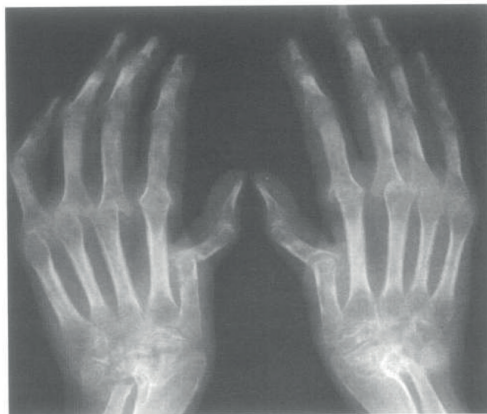


Рисунок 3. Выраженный распространенный ОП. Множественные кисты и эрозии костей и суставных поверхностей. Резко сужены щели суставов. Контрактуры суставов и анкилозы суставов. Симметричные изменения.

6. Дополнительная иммунологическая характеристика:

- антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (анти-ЦЦП).
- **Анти-ЦЦП – присутствуют (+).**
- **Анти-ЦЦП – отсутствуют (-).**

7. Функциональный класс (ФК):

I – полностью сохранены возможности самообслуживания (одевание, принятие пищи, уход за собой и т. д.), занятия непрофессиональной (элементы отдыха, досуга, занятия спортом и др. с учётом пола и возраста) и профессиональной (работа, учёба, ведение домашнего хозяйства для домработников, с учётом пола и возраста) деятельностью.

II – сохранены возможности самообслуживания, занятия непрофессиональной деятельностью, ограничены возможности занятия профессиональной деятельностью.

III – сохранены возможности самообслуживания, ограничены возможности занятия непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

IV – ограничены возможности самообслуживания, занятия непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

КЛИНИКА

Жалобы на боли в суставах кистей в покое и при нагрузке, более выраженные утром, «утреннюю скованность» – вынужденное ограничение движений – является защитной реакцией организма в ответ на боли в суставах. Утренняя скованность является диагностически значимой, если ее продолжительность составляет более одного часа. При осмотре определяется наличие симметричного полиартрита с припухлостью II–IV проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кистей, лучезапястных суставов (рисунок 4).



Рисунок 4. Ревматоидный артрит, ранняя стадия

Часто встречается симметричный артрит следующих локализаций: локтевых суставов (со сгибательной контрактурой), коленных суставов, II–IV плюснефаланговых суставов, височно-нижнечелюстных суставов. Может выявляться характерная атрофия межкостных мышц кисти, мышц предплечья.

Наиболее характерно для больных РА развитие ульнарной девиации – отклонение пальцев кистей в сторону локтевой кости («плавник моржа») (рисунки 5,6).



Рисунок 5. Ульнарная девиация



Рисунок 6. Ревматоидный артрит поздняя стадия

Для развернутой стадии РА (таблица 4) характерны некоторые типичные деформации (рисунок 7):

- деформация пальцев типа «**лебединая шея**» – переразгибание проксимального межфалангового сустава и сгибательная контрактура дистального межфалангового сустава, при фиксации этого положения возникают выраженные функциональные нарушения, так, больной не может сжать пальцы в кулак;

Таблица 4 – Системные проявления ревматоидного артрита

Локализация	Проявления
Кожа и подкожная клетчатка	Ревматоидные узелки Кожный васкулит Синдром Рейно
Легкие	Плеврит (экссудативный, адгезивный) Фиброзирующий альвеолит Ревматоидные узелки в легочной ткани
Сердце	Перикардит Миокардит Васкулит коронарных сосудов Ревматоидные узелки на сердечных клапанах
Почки	Мочевой синдром Мембранозный гломерулонефрит Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит Амилоидоз Лекарственная нефропатия
Нервная система	Мононеврит Периферическая полинейропатия
Мышцы	Миопатия Генерализованная амиотрофия
Глаза	Эписклерит Склерит
Прочие	Лихорадка Лимфаденопатия Аутоиммунная (Кумбс-положительная) анемия Синдром Шегрена

- **«паукообразная» кисть** – больной не может ладонью коснуться поверхности стола из-за невозможности разогнуть пальцы;
- деформация типа **«пуговичной петли»** – сгибательная контрактура проксимального межфалангового сустава с одновременным переразгибанием дистального межфалангового сустава;
- **вальгусная (варусная)** деформация коленных суставов.



Рисунок 7. Деформация суставов кистей по типу «пуговичной петли» вверху и «шейки лебедя» – внизу

Из внесуставных проявлений специфичными являются **ревматоидные узелки** – очаги гранулематозного воспаления в подкожной клетчатке, в области связок и сухожилий, которые обычно располагаются на локтях, над суставами пальцев кистей, в области ахилловых сухожилий, на волосистой части головы и представляют собой плотные округлые образования, подвижные, безболезненные, реже – спаянные с окружающими тканями.

ОСОБЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

Серонегативный ревматоидный артрит

1. Отсутствие ревматоидного фактора в крови.
2. Преимущественное поражение крупных суставов (коленных, лучезапястных, локтевых).
3. Может протекать по типу олигоартрита (с поражением 2-3 суставов).
4. Стойкость воспаления в суставах.
5. Тенденция к образованию костных эрозий и деформаций.

Синдром Фелти

1. Серопозитивный артрит.
2. Спленомегалия.
3. Лейкопения (менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$).
4. Рецидивирующие инфекции и трофические язвы.

Синдром Стилла у взрослых

1. Редкая патология.
2. Развивается чаще у молодых людей.
3. Напоминает синдром Стилла у детей.
4. Включает артрит/артралгии.
5. Лихорадка.
6. Лимфаденопатия.
7. Гепатоспленомегалия.
8. Сыпь.
9. Лейкоцитоз.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Ревматоидный фактор (серопозитивный РА).
2. Повышение α_2 , γ -глобулинов.
3. Антинуклеарный фактор (АНФ) – выявляют у 30 % больных.
4. Анемия, ускорение СОЭ, С-реактивный белок.
5. Типичные изменения синовиальной жидкости:
 - низкая вязкость, муциновый сгусток рыхлый;
 - умеренно высокое число лейкоцитов (типично от 5 до $50 \times 10^9/\text{л}$) с преобладанием нейтрофилов;
 - наличие рагоцитов более 40 %;
 - повышение уровня общего белка;
 - снижение уровня глюкозы.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Рентгенография суставов кистей и стоп, при необходимости других пораженных суставов, магнитно-резонансная томография (МРТ).

Критерии диагноза РА (Американская коллегия ревматологов – ACR, 1987)

1. Утренняя скованность, сохраняющаяся не менее одного часа.
2. Артрит трех и большего числа суставов – припухание периартикулярных мягких тканей или наличие жидкости в полости сустава, определяемых хотя бы в 3-х суставах.
3. Артрит суставов кисти – припухлость проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых или лучезапястных суставов.

4. Симметричный артрит – билатеральное поражение проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых или плюснефаланговых суставов.

5. Ревматоидные узелки.

6. Ревматоидный фактор в сыворотке крови.

7. Рентгенологические изменения – типичные для РА, в лучезапястных суставах и суставах кисти, включающие эрозии или декальцификацию кости (кисты).

Диагноз РА выставляется при наличии, по меньшей мере, 4 из этих 7 критериев. Критерии с 1 по 4 должны присутствовать не менее 6 недель.

Критерии классификации РА (таблица 5) Американской Коллегии Ревматологов/ Европейской Лиги против Ревматизма, 2010 г.

Таблица 5 – Критерии классификации РА основываются на подсчете баллов (алгоритм балльной оценки)

А. Поражения суставов	Баллы
1 большой	0
2–10 больших суставов	1
1–3 малых суставов (вне зависимости от состояния больших суставов)	2
4–10 малых суставов (вне зависимости от состояния больших суставов)	3
> 10, включая как минимум 1 малый	5
В. Серологические тесты (для классификации требуется выполнение хотя бы 1 исследования)	
Негативные результаты тестов: РФ и АЦЦП	0
Слабоположительный результат тестов: РФ или АЦЦП	2
Высокоположительный результат тестов: РФ или АЦЦП	3
С. Острофазная реакция (для классификации требуется выполнение хотя бы 1 исследования)	
Результаты тестов: СРБ и СОЭ (норма)	0
Результаты тестов: СРБ или СОЭ (выше нормы)	1
Д. Продолжительность симптомов	
< 6 недель	0
> 6 недель	1

Ревматоидный артрит подтвержден, если сумма коэффициентов факторов RA $\geq 6/10$

Таблица 6 – Категории суставов в критериях RA ACR/EULAR 2010 г.

Суставы исключения: не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, I запястно-пястных суставов и I плюснефаланговых суставов
Крупные суставы: плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные
Мелкие суставы: пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, II–V плюснефаланговые, межфаланговые суставы больших пальцев кистей, лучезапястные суставы
Другие суставы: суставы, которые могут быть поражены при RA, но не включены ни в одну из перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудино-ключичный и др.)

КРИТЕРИИ РАННЕГО РА (таблица 7)

Таблица 7 – Критерии ремиссии при РА

Критерии	ACR		DAS	
	Полная	Модифицированные	DAS ремиссия хороший ответ EULAR	DAS 28
Недомогание отсутствует Боли в суставах отсутствуют Утренняя скованность < 15 мин Болезненные суставы = 0 Припухшие суставы = 0 СОЭ = норма Мнение пациента	5 из 1-6 > 2 месяцев	4 из 2–7 месяцев	4–7 DAS < 1.6 = ремиссия EULAR Хороший ответ = DAS < 2,4 с улучшением > 1,2 от исходного*	4–7 DAS < 2,8

Примечание: * DAS < 2,4 означает – припухшие суставы = 1, болезненные суставы = 1, СОЭ – 13 мм/час, общее состояние ВАШ = 16.

- > 3 припухших суставов.
- Симметричное поражение пястно-фаланговых и плюсне-фаланговых суставов.
- Положительный тест «сжатия».
- Утренняя скованность > 30 минут.
- СОЭ > 25 мм/час.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику РА проводят со следующими заболеваниями: остеоартрозом, системной красной волчанкой, острой ревматической лихорадкой, анкилозирующим спондилоартритом, подагрическим артритом, псориатической артропатией и другими заболеваниями.

Системная красная волчанка – аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией АТ к множеству различных клеточных белков, симметричным поражением мелких суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов и развитием неэрозивного недеформирующего артрита. Может развиваться отёк мягких тканей, но внутрисуставной выпот минимален. В крови обнаруживают антиядерные АТ (хотя их выявляют и у 30% больных РА), редко – невысокие титры ревматоидного фактора. Костных эрозий при рентгенографии не отмечают.

Инфекционный эндокардит сопровождается поражением крупных суставов, повышением температуры тела, шумами в сердце. В крови обнаруживают лейкоцитоз. У всех пациентов с лихорадкой и полиартритом следует проводить бактериологическое исследование крови.

При ОРЛ развиваются артрит (мигрирующий, олигоартикулярный, с преимущественным поражением крупных суставов), кардит, подкожные узелки, хорея, кольцевидная эритема, лихорадка. Характерны специфические (в отношении стрептококков) серологические реакции.

Инфекционный септический артрит обычно поражает 1 сустав, но может поражать и несколько (олигоартрит). Преимущественно вовлекаются крупные суставы. При осмотре выявляют гипертермию, гиперемию и припухлость суставов с ограниче-

нием объёма движений. Поражение может иметь мигрирующий характер. Диагноз подтверждают при микроскопии и окраске по Граму суставной жидкости, полученной при аспирации, а также при бактериологическом исследовании крови и аспирационного материала. Необходимо помнить, что у больных РА может развиться септический артрит.

Вирусный артрит вызывается вирусом Эпштейна-Барр, аденовирусами, парвовирусом В19, вирусами краснухи, гепатита В и С. Заболевание проявляется симметричным поражением суставов кистей и лучезапястных суставов, утренней скованностью, вирусной экзантемой. В крови может выявляться ревматоидный фактор. Диагноз подтверждают серологическими реакциями. Вирусная артропатия имеет самоограничивающийся характер и в большинстве случаев исчезает в течение 4–6 недель (за исключением парвовирусной инфекции).

При системной склеродермии отмечают распространённую васкулопатию (с поражением мелких сосудов) и фиброз. Обычно беспокоят артралгии, синдром Рейно и уплотнение кожи, редко может возникать артрит. В связи с прикреплением кожи к подлежащей фасции возникает ограничение объёма движений.

Миозит – воспаление мышц, характеризующееся проксимальной мышечной слабостью, повышением активности креатин-фосфокиназы (КФК) и альдолазы, артралгиями и миалгиями, патологическими изменениями электромиограммы. Редко развивается артрит с выраженным синовитом.

В 60–70 % случаев **смешанного заболевания соединительной ткани** формируется артрит (может быть деформирующим и эрозивным). У пациентов определяют характерные особенности системной красной волчанки, системной склеродермии и миозита, АТ к рибонуклеопротеину.

Болезнь Лайма – системное воспалительное заболевание, вызываемое *Borrelia burgdorferi*, на ранних стадиях манифестирует мигрирующей эритемой и патологией сердца, на поздних – интермиттирующим моноартритом или олигоартритом (у 15 % больных может быть хроническим и эрозивным), энцефалопатией и невропатией. Диагноз подтверждают серологическими реак-

циями (иммуноблоттинг); 5 % здоровых людей имеют позитивные реакции на болезнь Лайма.

ЛЕЧЕНИЕ



Рисунок 8. Схема тактики ведения пациентов с РА

В лечении РА используют:

1. Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП, базисные).

- Синтетические
- Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

2. Симптом-модифицирующие антиревматические препараты (СМАРП):

- а) нестероидные противовоспалительные препараты:**
неселективные;
селективные;
- б) глюкокортикоиды.**

Современная тактика лечения РА состоит в раннем назначении, желательно в течение первых 3-х месяцев после постановки достоверного диагноза РА, базисного средства в сочетании с НПВП и часто – с низкими дозами ГКС на длительный срок, поскольку применение «базисных» препаратов при «раннем» РА позволяет модифицировать течение болезни (рисунок 8).

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

- Достижение ремиссии или как минимум низкой активности болезни.
- При высокой активности болезни требуется раннее назначение ГИБП.
- Длительное (многолетнее) применение поддерживающих доз БМАРП и биологических препаратов позволяет остановить деструкцию суставов.

Классическим БПВП присущи следующие свойства:

- Способность подавлять активность и пролиферацию иммунокомпетентных клеток (иммуносупрессия), а также пролиферацию синовиоцитов и фибробластов, что сопровождается выраженным снижением клинико-лабораторной активности РА.
- Стойкость клинического эффекта, в том числе его сохранение после отмены препарата.
- Способность задерживать развитие эрозивного процесса в суставах.
- Способность индуцировать клиническую ремиссию.
- Медленное развитие клинически значимого эффекта (обычно в течение 1–3 мес. от начала лечения).
- БПВП способны вызвать значительное улучшение (хороший клинический ответ) приблизительно у 60 % пациентов. В связи с медленным развитием клинического эффекта назначение БПВП на сроки менее 6 мес. не рекомендуется. Длительность лечения определяется индивидуально, типичная продолжительность «курса» лечения одним препаратом (в случае удовлетворительного ответа на терапию) составляет 2–3 года и более.

БПВП существенно различаются между собой по механизму действия и особенностям применения.

Условно БПВП могут быть подразделены на препараты первого и второго ряда. Препараты первого ряда обладают наилучшим соотношением эффективности (достоверно подавляют как клиническую симптоматику, так и прогрессирование эрозивного процесса в суставах) и переносимости, в связи с чем назначаются большинству пациентов (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика наиболее широко применяемых БПВП.

Препарат	Рекомендации по применению	Стандартные дозировки	Обычные сроки развития клинического эффекта	Примечание
Препараты 1-го ряда				
Метотрексат	Активный РА, любые формы	7,5–25 мг в неделю	6–12 недель	Сочетать с фолиевой кислотой 1–5 мг/с.
Лефлюномид	Активный РА, любые формы	20 мг/с.	4–8 нед.	Нач. ударная доза 100 мг – 3 дня
Сульфасалазин	РА с умеренной активностью без системных проявлений	1–2 г/с.	8–12 нед.	Назначают постепенно с повышения дозы по 0,5 г/нед. до 2 г/с.
Препараты 2-го ряда				
Гидрокортизон	РА с низкой активностью	200–400 мг/с.	3–6 мес.	Редко применяется для монотерапии
Соли золота для парантерального применения	РА без системных проявлений	50 мг в нед.	3–6 мес.	Препараты недоступны в России
Азатиоприн	Активный РА	50–150 мг/с.	8–12 нед.	Препараты недоступны в России
Циклоспорин А	Активный РА	3–5 мг/кг/с.	4–6 нед.	Контроль функции почек
Циклофосфамид	РА с системными проявлениями	50–100 мг/с.; 500–1000 мг в нед. в/в	4–8 нед.	Применяется преимущ. парантерально при васкулите
Хлорамбуцил	РА с системными проявлениями	4–10 мг/с.	6–8 нед.	Применяется редко из-за гематологических осложнений
Д-пеницилламин	РА без системных проявлений	150–1000 мг/с.	3–6 мес.	Высокая частота нежелательных реакций

К БПВП первого ряда относятся:

- **Метотрексат** – «золотой стандарт» терапии ревматоидного артрита. Рекомендуются дозы – 7,5–25 мг в неделю – подбираются индивидуально путем постепенного повышения на 2,5 мг каждые 2–4 нед. до достижения хорошего клинического ответа, либо возникновения непереносимости. Препарат дается внутрь (еженедельно в течение двух последовательных дней дробно в 3–4 приема каждые 12 ч). В случае неудовлетворительной переносимости метотрексата при приеме внутрь за счет диспепсии и других жалоб, связанных с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), препарат может быть назначен парентерально (одна в/м или в/в инъекция в неделю).
- **Лефлуномид (арава)**. Стандартная схема лечения: внутрь по 100 мг в сутки в течение 3 дней, затем 20 мг/сут постоянно. При риске непереносимости препарата (пожилой возраст, заболевания печени и др.) лечение можно начинать с дозы 20 мг/сут. По эффективности сопоставим с метотрексатом, но имеет несколько лучшую переносимость. Он чаще назначается при наличии противопоказаний к применению метотрексата, его неэффективности или непереносимости, однако может использоваться и как первый базисный препарат.
- **Сульфасалазин**. Достаточный контроль над течением болезни сульфасалазин обеспечивает при умеренной и низкой активности ревматоидного артрита. Начальная доза сульфасалазина – 500 мг 2 раза в сутки. Через 1 неделю суточную дозу повышают до 1,5 г, ещё через неделю – до 2 г/сут. При отсутствии клинического эффекта в течение 4–6 месяцев от начала лечения, необходимо назначение другого «базисного» препарата.
- **БПВП второго ряда** применяются значительно реже в связи с меньшей клинической эффективностью и/или большей токсичностью. Они назначаются, как правило, при неэффективности или непереносимости БПВП первого ряда.

Противомалярийные препараты: **хлорохин и гидроксихлорохин** – синтетические производные 4-аминохинолина. Они снижают уровень активности заболевания, что проявляется через 3–6 месяцев от начала лечения.

Азатиоприн – аналог **пуринов**, назначается 100–150 мг в сутки, эффект достигается через 6–8 недель от начала приема. Его применение при ревматоидном полиартрите без висцеральных поражений ограничено.

Алкилирующие соединения как циклофосфамид и хлорамбутил показаны только при лечении РА с системными поражениями и такими осложнениями, как амилоидоз и васкулит.

Соли золота. Тауредон (ауротималат натрия) принимается в/м в дозе 50 мг 1 раз в неделю (сначала даются пробные дозы 10 и 20 мг 1 раз в неделю) до 7–8 месяцев до достижения кумулятивной дозы 1 г, после чего доза препарата уменьшается или увеличиваются интервалы между введениями. Действие развивается через 3–4 месяца от начала терапии. При хорошей эффективности и переносимости лечение продолжается годами. Ауранофин (внутрь) – рекомендованная доза – 6 мг в сутки.

D–пеницилламин и циклоспорин А в настоящее время применяются реже, в первую очередь из-за побочных эффектов.

При недостаточной эффективности монотерапии каким-либо базисным препаратом может быть избрана схема комбинированной базисной терапии, т. е. сочетания двух-трех БПВП. Наиболее хорошо зарекомендовали себя следующие сочетания:

- метотрексат + лефлуномид;
- метотрексат + циклоспорин;
- метотрексат + сульфасалазин;
- метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин.

В комбинированных схемах препараты обычно применяются в средних дозировках. Комбинация БПВП ассоциирована с умеренным повышением частоты побочных эффектов.

Биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Термин биологические препараты (от англ. *biologics*) применяется по отношению к лекарственным средствам, производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим

целенаправленное («точечное») блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, а также другим биологически активным молекулам. В связи с большим количеством «молекул-мишеней», воздействие на которые потенциально может подавлять иммунное воспаление, разработан целый ряд лекарственных средств из этой группы и еще несколько препаратов проходят клинические испытания (таблица 9).

Таблица 9 – Основные биологические препараты, зарегистрированные в мире для лечения РА

Мишень	Препараты
ФНО- α	Инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), этанерсепт (Энбрел)
В-лимфоциты (СД20)	Ритуксимаб (Мабтера)
ИЛ-1	Анакинра (Кинерет)
Костимуляция (СД80, СД86, СД28)	Абатасепт (Оренсия)
ИЛ-6 (рецептор)	Тоцилизумаб (Актембра)

Для биологических препаратов характерны выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение деструкции суставов. Эти признаки позволяют относить биологические препараты к группе БПВП. В то же время особенностью группы является быстрое (нередко в течение нескольких дней) развитие яркого улучшения, что объединяет биологическую терапию с методами интенсивной терапии. Характерная черта биологических средств – потенцирование эффекта в сочетании с БПВП, в первую очередь с метотрексатом. В связи с высокой эффективностью при ревматоидном артрите, в том числе у резистентных к обычной терапии пациентов, в настоящее время биологическая терапия выдвинулась на второе по значимости место (после БПВП) в лечении этого заболевания.

К отрицательным сторонам биологической терапии относятся:

- угнетение противомикробного и (потенциально) противоопухолевого иммунитета;

- риск развития аллергических реакций и индуцирования аутоиммунных синдромов, связанный с тем, что биологические препараты по химической структуре являются белками;
- высокая стоимость лечения.

Биологические методы терапии показаны, если лечение препаратами из группы БПВП (такими, как метотрексат) не является адекватным вследствие недостаточной эффективности или неудовлетворительной переносимости.

Одной из наиболее важных молекул-мишеней служит ФНО- α , который имеет множество провоспалительных биологических эффектов и способствует персистенции воспалительного процесса в синовиальной оболочке, деструкции хряща и костной ткани за счет прямого действия на синовиальные фибробласты, хондроциты и остеокласты. Ингибитор ФНО- α являются наиболее широко применяемыми биологическими средствами в мире.

В России зарегистрирован препарат из этой группы **инфликсимаб (ремикейд)**, представляющий собой химерное моноклональное антитело к ФНО- α . Препарат, как правило, назначается в сочетании с метотрексатом. У пациентов с недостаточной эффективностью терапии средними и высокими дозами метотрексата инфликсимаб существенно улучшает ответ на лечение и функциональные показатели, а также приводит к выраженному торможению прогрессирования сужения суставной щели и развития эрозивного процесса.

Показанием к назначению инфликсимаба в комбинации с метотрексатом является неэффективность одного или более БПВП, применявшихся в полной дозе (в первую очередь метотрексата), с сохранением высокой воспалительной активности (пять и более припухших суставов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) более 30 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) более 20 мг/л). При раннем ревматоидном артрите с высокой воспалительной активностью и быстрым нарастанием структурных нарушений в суставах комбинированная терапия метотрексатом и инфликсимабом может быть назначена сразу.

До назначения инфликсимаба требуется провести скрининговое обследование на туберкулез (рентгенография грудной клетки, туберкулиновая проба). Рекомендуемая схема примене-

ния: начальная доза 3 мг/кг массы тела больного в/в капельно, затем по 3 мг/кг массы тела через 2, 6 и 8 нед, далее по 3 мг/кг массы тела каждые 8 нед, при недостаточной эффективности доза может повышаться вплоть до 10 мг/кг массы тела. Длительность лечения определяется индивидуально, обычно не менее 1 года. После отмены инфликсимаба поддерживающая терапия метотрексатом продолжается. Следует иметь в виду, что повторное назначение инфликсимаба после окончания курса лечения этим препаратом ассоциировано с повышенной вероятностью реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Вторым зарегистрированным в России препаратом для проведения биологической терапии является **ритуксимаб (мабтера)**. Действие ритуксимаба направлено на подавление В-лимфоцитов, которые не только являются ключевыми клетками, отвечающими за синтез аутоантител, но и выполняют важные регуляторные функции на ранних стадиях иммунных реакций. Препарат обладает выраженной клинической эффективностью, в том числе у больных, недостаточно отвечающих на терапию инфликсимабом.

Для лечения ревматоидного артрита препарат применяется в дозе 2000 мг на курс (две инфузии по 1000 мг, каждая с промежутком в 2 недели). Ритуксимаб вводится внутривенно медленно, рекомендуется проведение инфузии в условиях стационара с возможностью точного контроля скорости введения. Для профилактики инфузионных реакций целесообразно предварительное введение метилпреднизолона 100 мг. При необходимости возможно проведение повторного курса инфузий ритуксимаба через 6–12 месяцев. Согласно европейским клиническим рекомендациям, ритуксимаб целесообразно назначать в случаях неэффективности или невозможности проведения терапии инфликсимабом. Возможность применения ритуксимаба в качестве первого биологического препарата служит в настоящее время предметом исследований.

Лечение резистентного к терапии РА

Резистентным к лечению целесообразно считать пациента с неэффективностью (отсутствием 20 % улучшения по основным показателям) как минимум двух стандартных БПВП в достаточно высоких дозах (метотрексат – 15–20 мг/нед., сульфасалазин –

2000 мг/сут, лефлуномид – 20 мг/сут). Неэффективность может быть первичной и вторичной (возникающей после периода удовлетворительного ответа на терапию либо при повторном назначении препарата). Существуют следующие пути преодоления резистентности к терапии:

- назначение биологических препаратов (инфликсимаб, ритуксимаб);
- назначение ГКС;

Таблица 10 – Мониторинг состояния больного РА на фоне терапии

Метод	Периодичность	Цель исследования
Опрос, физикальный осмотр	При каждом визите (не реже 1 раза в 3 мес.)	Мониторинг активности болезни и переносимости лечения
Клинические исследования суставов, оценка функциональной способности больного	1 раз в 3 мес.	Мониторинг активности болезни, ответа на терапию
Клинический и биохимический анализ крови, определение СОЭ, СРБ. Общий анализ мочи	При первичном назначении БПВП и/или ГКС зависит от схемы мониторинга препарата. При стабильных дозировках 1 раз в 3 мес.	Мониторинг активности болезни, ответа на терапию и переносимости лечения
Рентгенография кистей и стоп	Ежегодно	Мониторинг прогрессирования болезни, определения показаний к ортопедическому лечению
Рентгенография грудной клетки	Ежегодно	Выявление ревматоидного поражения органов грудной клетки (плеврит) и др. Обследование в отношении наличия туберкулези и др. инфекц. процессов

- применение комбинированной базисной терапии;
- применение БПВП второго ряда (циклоспорин и др.).

С точки зрения отдаленных результатов в отношении функциональных нарушений, качества жизни и ее продолжительности оптимальной стратегией терапии ревматоидного артрита является многолетнее лечение БПВП с планомерной сменой схемы их применения по мере необходимости (таблица 10).

Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении РА

Основной метод симптоматического лечения РА – назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с целью уменьшения боли и воспаления в суставах. Условно НПВП подразделяются на коротко-живущие (диклофенак, кетопрофен, ксефокам и др., < 6 часов) и длительно-живущие (пироксикам, напроксен и др., > 6 часов). НПВП по механизму ингибирования ЦОГ подразделяют на селективные и неселективные. Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2^А не уступают в эффективности стандартным НПВП, и реже вызывают поражение ЖКТ (таблица 11).

Таблица 11 – Классификация НПВП по механизму ингибирования ЦОГ

Механизм действия	Препараты
Селективные ЦОГ-1 ингибиторы	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Диклофенак (вольтарен), кетопрофен, ибупрофен
Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб)

Глюкокортикостероиды

ГКС при данном заболевании применяются системно и локально. Для системного применения показан основной метод лечения – назначение низких доз внутрь (преднизолон – до 10 мг/сут, метилпреднизолон – до 8 мг/сут) на длительный период при

высокой воспалительной активности, полиартикулярном поражении, недостаточной эффективности БПВП.

Средние и высокие дозы ГКС внутрь (15 мг/сут и более, обычно 30–40 мг/сут в пересчете на преднизолон), а также пульс-терапия ГКС – внутривенное введение высоких доз метилпреднизолона (250–1000 мг) или дексаметазона (40–120 мг) могут применяться для лечения тяжелых системных проявлений ревматоидного артрита (выпотной серозит, гемолитическая анемия, кожный васкулит, лихорадка и др.), а также некоторых особых форм болезни. Продолжительность лечения определяется временем, необходимым для купирования симптоматики, и составляет обычно 4–6 нед., после чего осуществляется постепенное ступенчатое снижение дозы с переходом на лечение низкими дозами ГКС. Обязательно назначение препаратов кальция (1500 мг) и холекальциферола (400–800 МЕ в сутки) с момента назначения ГКС.

Локальная терапия ГКС применяется для подавления активного синовиита в начале болезни и его обострений в 1 или нескольких суставах, улучшения функции суставов. Для локальной терапии применяются препараты в микрокристаллической форме, назначаемые в виде внутрисуставных и периартикулярных инъекций: бетаметазон, триамсинолон, метилпреднизолон, гидрокортизон.

ГКС для локального применения обладают ярко выраженным противовоспалительным действием, преимущественно в месте введения, а в ряде случаев – и системным действием. Рекомендуемые суточные дозы составляют: 7 мг – для бетаметазона, 40 мг – для триамсинолона и метилпреднизолона, 125 мг – для гидрокортизона. Эта доза (суммарно) может использоваться для внутрисуставного введения в один крупный (коленный) сустав, два сустава среднего размера (локтевые, голеностопные и др.), 4–5 мелких суставов (пястно-фаланговые и др.), либо для периартикулярного введения препарата в 3–4 точки.

Эффект после однократного введения обычно наступает на протяжении 1–3 дней и сохраняется в течение 2–4 нед. при хорошей переносимости.

В связи с этим повторные инъекции ГКС в один сустав нецелесообразно назначать ранее, чем через 3–4 недели. Проведение курса из нескольких внутрисуставных инъекций в один и тот же сустав чревато осложнениями (локальный остеопороз, усиление деструкции хряща, остеонекроз, нагноение).

Мониторинг активности болезни и ответа на терапию включает оценку показателей суставного статуса (число болезненных и припухших суставов и др.), острофазовых показателей крови (СОЭ, СРБ), оценку боли и активности болезни по визуальной аналоговой шкале, оценку функциональной активности больного в повседневной деятельности с помощью русского варианта опросника состояния здоровья (HAQ).

Существуют признанные международным сообществом ревматологов методики количественной оценки ответа на лечение с помощью рекомендованного Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR) индекса DAS (Disease Activity Score) и критериев Американской коллегии ревматологов (ACR). Кроме того, должен осуществляться мониторинг безопасности проводимой пациенту терапии (в соответствии и формуляром и существующими клиническими рекомендациями). В связи с тем, что эрозивный процесс может развиваться даже при низкой воспалительной активности, помимо оценки активности болезни и ответа на терапию обязательно применяется рентгенография суставов.

Прогрессирование деструктивных изменений в суставах оценивают путем стандартной рентгенографии кистей и стоп с использованием рентгенологической классификации стадий ревматоидного артрита, количественных методик по индексам Sharp и Larsen. С целью мониторинга состояния больного обследование рекомендуется проводить с определенной периодичностью.

Нефармакологические методы лечения

Важный компонент лечения РА – *лечебная физкультура*. При небольшой или умеренной активности показаны различные методы *физиотерапии*, особенно лазерное облучение пораженных суставов. Санаторно-курортное лечение показано только больным с минимальной активностью РА или в стадии ремиссии. В качестве *ортопедического пособия* применяют ортезы – осо-

бые приспособления из термопластика, надеваемые на время сна и удерживающие сустав в правильном положении. Широко используют протезирование тазобедренных, коленных суставов и хирургическое лечение деформаций кистей и стоп.

ПРОФИЛАКТИКА

Поскольку этиология РА неизвестна, первичная профилактика не проводится.

ПРОГНОЗ

Ожидаемая продолжительность жизни у больных РА на 3 года ниже у женщин и на 7 лет – у мужчин. Причины смерти не отличаются от таковых в общей популяции. У больных РА по сравнению с общей популяцией смертность от заболеваний ССС, инфекций, поражения почек, ЖКТ и респираторных заболеваний выше. Одна из причин снижения продолжительности жизни у больных РА – субклинический васкулит, приводящий к раннему развитию атеросклероза. Наиболее неблагоприятный прогноз у больных с ревматоидным васкулитом, при котором 5-летняя выживаемость составляет 28–40 %.

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) является основной формой воспалительных заболеваний позвоночника. Это заболевание называют также болезнью Бехтерева или болезнью Мари-Штрюмпеля, идиопатическим или первичным анкилозирующим спондилоартритом (спондилитом) – в отличие от вторичных спондилоартритов, являющихся одним из проявлений нозологических форм, входящих в группу серонегативных спондилоартритов (ССА).

ССА объединяет большое число перекрестных симптомов, а также ассоциация с HLA-B27. К этой группе, помимо АС, относятся также реактивные артриты, псориатический артрит, поражения суставов при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона и недифференцированный спондилоартрит.

Распространенность спондилоартритов в целом составляет 0,6–1,9 %, а распространенность АС ассоциируется с частотой встречаемости HLA-B27. Ассоциация с HLA-B27 не связана с половой принадлежностью больных.

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СЕРОНЕГАТИВНЫХ СПОНДИЛОАРТРИТОВ

1. Спондилоартрит первичный, идиопатический (АС).
2. Спондилоартрит вторичный.
 - 2.1. Болезнь (синдром) Рейтера.
 - 2.2. Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, болезнь Уиппла, неспецифический язвенный колит).
 - 2.3. Псориатический артрит.
 - 2.4. Ювенильный хронический спондилоартрит (ЮХС).
 - 2.5. Острый передний увеит.
 - 2.6. Энтезопатии.
 - 2.7. Sapho-синдром.
3. Спондилоартрит недифференцированный.

АС характеризуется хроническим прогрессирующим течением и приводит к анкилозированию илеосакральных и межпозвоноковых суставов, обызвествлению спинальных связок и ограни-

чению подвижности позвоночника. АС чаще встречается у мужчин, но нередко наблюдается и у женщин, отношение мужчин к женщинам составляет 2:1 или 3:1. Средний возраст дебюта этой болезни приходится на 24 года.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология заболевания до сих пор остаётся неясной. В происхождении АС большое значение придаётся генетическим факторам, в частности антигену гистосовместимости HLA-B27, который встречается у 90–95 % больных, примерно у 20–30 % их родственников первой степени родства и лишь 7–8 % в общей популяции.

ПАТОГЕНЕЗ

Рецепторная теория: антиген HLA-B27 является рецептором для этиологического повреждающего фактора (например, бактериального антигена, вируса, артритогенного пептида и др.). Образующийся комплекс ведёт к продукции цитотоксических Т-лимфоцитов, которые затем могут повреждать клетки или участки тканей, где расположены молекулы антигена B27.

Согласно теории молекулярной мимикрии, бактериальный антиген или какой-либо другой повреждающий агент в комплексе с другой молекулой HLA может иметь сходные с HLA-B27 свойства и распознаваться цитотоксическими Т-лимфоцитами как HLA-B27, либо снижать иммунную реакцию на вызывающий болезнь пептид (феномен иммунной толерантности). В итоге развивается иммунный воспалительный процесс. Он начинается с поражения крестцово-подвздошных сочленений, затем вовлекаются межпозвоночные, реберно-позвоночные, реже – периферические суставы. Вначале происходит инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, затем развивается активный фибропластический процесс с образованием фиброзной рубцовой ткани, которая подвергается кальцификации и оссификации.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При АС первично поражаются энтезы и кость в области прикрепления к ней энтезов и лишь позже (вторично) воспаление

распространяется на синовиальную оболочку. Эти особенности относятся не только к корневым и периферическим суставам, но и к поражению позвоночника, где формирование синдесмофитов можно рассматривать как частный вариант генерализованной энтезопатии.

В некоторых случаях, при АС наблюдается значительное ограничение подвижности какого-либо сустава без рентгенологических признаков деструкции суставных поверхностей, или даже сужения суставной щели, как следствие – капсулита, который начинается с области прикрепления капсулы сустава непосредственно к кости.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АС

Стадия болезни:

- 1 (дорентгенологическая)
- 2 (развернутая)
- 3 (поздняя)

Активность болезни:

- Низкая
- Умеренная
- Высокая
- Очень высокая

Внеаксиальные проявления:

- Артрит (отдельно отмечается коксит)
- Энтезит
- Дактилит

Внескелетные проявления:

- Увеит
- Воспалительные заболевания кишечника (*болезнь Крона, язвенный колит*)
- Псориаз
- IgA-нефропатия
- Нарушение проводящей системы сердца
- Аортит

Дополнительная иммуногенетическая характеристика:

HLAВ27(+), HLAB27(-)

Осложнения: амилоидоз, остеопороз, атеросклероз, нарушение ритма сердца, аортальный порок сердца, перелом синдесмофитов, подвывих атланта-аксиального сустава, анкилоз височно-нижнечелюстных суставов, шейно-грудной кифоз (расстояние затылок стена), нарушение функции тазобедренных суставов, контрактура периферического сустава.

Функциональный класс: 1, 2, 3, 4

Стадии АС:

1-ая стадия – **дорентгенологическая**. Нет достоверных рентгенологических изменений ни в сакроилеальных суставах (сакроилеит двусторонний второй стадии и выше или односторонний третьей стадии и выше по Келлгрэну), ни в позвоночнике (синдесмофиты), однако имеется достоверный сакроилеит (СИ) по данным МРТ. **СИ первой стадии или односторонний второй стадии не является достоверным.**

2-ая стадия – **развернутая**. На рентгенограмме определяется достоверный СИ (*двусторонний второй стадии и выше или односторонний третьей стадии и выше по Келлгрэну*), но отсутствуют четкие структурные изменения в позвоночнике в виде синдесмофитов.

3-я стадия – **поздняя**. На рентгенограмме определяется достоверный СИ и четкие структурные изменения в позвоночнике (сакроилеит + синдесмофиты).

Степень функциональной недостаточности суставов АС:

1 – полностью сохранены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельности;

2 – сохранены самообслуживание и профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность;

3 – сохранено самообслуживание, ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельности;

4 – ограничены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельности.

Для определения активности и тяжести АС применяется **индекс BASDAY** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Опросник для определения индекса BASDAY состоит из 6 вопросов. Для ответа на каждый вопрос предлагается 10-сантиметровый

метровая визуальная аналоговая шкала. Левая крайняя точка соответствует отсутствию данного признака, правая крайняя точка соответствует крайней степени выраженности признака; для последнего вопроса о длительности утренней скованности – 2 часа и более. Пациент должен ответить на каждый из приведенных ниже вопросов, выразив свой ответ черточкой, пересекающей 10-сантиметровую линию в избранном месте.

1. Как бы Вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю?

2. Как бы Вы расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю?

3. Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю?

4. Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них (за последнюю неделю)?

5. Как бы Вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после просыпания (за последнюю неделю)?

6. Как долго длится утренняя скованность, возникающая после просыпания (за последнюю неделю)?

7. Врач с помощью линейки измеряет длину отмеченных отрезков линий, вычисляет сумму и среднюю величину.

Величина индекса BASDAY, превышающая 4, свидетельствует о высокой активности заболевания (таблица 12).

Таблица 12 – Активность АС определяется по индексу ASDAS или BASDAI

Степень активности	ASDAS	BASDAI (ЧПИШ 0-10)
Низкая активность	< 1.3	< 2.0
Умеренная активность	1.3–2.1	2.0–4.0
Высокая активность	2.1–3.5	4.0–7.0
Очень высокая активность	>3.5	> 7.0

Критерии воспалительной боли в спине (ASAS 2009):

Хроническая боль в спине (длительность более 3-х месяцев)

- Возраст начала < 40 лет;
- Постепенное начало;
- Улучшение после выполнения физических упражнений;
- Отсутствие улучшения в покое;
- Ночная боль (с улучшением при пробуждении)

Варианты дебюта АС:

- боли в крупных и мелких суставах;
- нестойкий артрит крупных и мелких суставов;
- изолированное поражение позвоночника;
- артрит периферических суставов и позвоночника;
- изолированное поражение тазобедренных суставов;
- изолированные энтезопатии;
- воспалительное поражение глаз (10 %).

КЛИНИКА

АС характеризуется выраженной гетерогенностью. Возможны случаи с изолированным поражением позвоночника, с одновременным поражением позвоночника и корневых или периферических суставов. Однако во всех случаях наблюдается прогрессирующее поражение осевого скелета с нарастающим ограничением подвижности позвоночника и его деформацией. Заболеванию могут предшествовать недомогание, потеря аппетита, снижение веса, лихорадка, слабость и утомляемость. Кардинальным симптомом является **сакроилеит** – двустороннее воспаление крестцово-подвздошных суставов. Для него характерны жалобы на боли воспалительного характера в крестце, ягодицах, по задней поверхности бёдер, напоминающие пояснично-крестцовый радикулит. Боли в илеосакральных сочленениях при АС двусторонние, носят постоянный характер, усиливаясь во вторую половину ночи. Нередко отмечается атрофия ягодичных мышц, их напряжение.

Вторым по значению ранним симптомом АС является **боль и скованность в пояснице**. Боли возникают при длительном пребывании в одном положении, часто в ночное время, усиливаются

к утру, но уменьшаются после физических упражнений и горячего душа. Боли могут иррадиировать в ягодицу и заднюю поверхность бедра. Появляется тугоподвижность в поясничном отделе. Как реакция на воспалительный процесс в области позвоночника возникает рефлекторное напряжение прямых мышц спины. При этом выявляется симптом «тетевы» – отсутствие расслабления прямых мышц спины на стороне сгибания при наклоне туловища во фронтальной плоскости. Развивается сегментарная ригидность поясничной части позвоночника. Уплотнение поясничного лордоза, особенно заметно при наклоне больного вперед.

Для выявления болезненности в крестцово-подвздошных сочленениях, свидетельствующей о наличии в них воспалительного процесса применяются:

- **тест Макарова** (поколачивание по крестцу);
- **тест Кушелевского – I** (надавливание на верхние передние ости подвздошных костей в положении больного на спине). При наличии воспаления в крестцово-подвздошных сочленениях (КПС) возникает боль в области крестца;
- **тест Кушелевского – II** (надавливание на крыло подвздошной кости в положении больного на боку);
- **тест Кушелевского – III** (в положении больного на спине производится одновременное надавливание на внутреннюю поверхность согнутого под углом 90° и отведенного коленного сустава и верхнюю переднюю ость противоположного крыла подвздошной кости).

Ранним клиническим проявлением АС являются **энтезопатии**, проявляющиеся болезненностью в области прикрепления фиброзных структур к костям, в частности, подвздошным гребням, к пяточной кости пяточного сухожилия и подошвенного апоневроза.

В более поздних стадиях может развиваться **атрофия прямых мышц спины, ягодичных мышц**. Типичен восходящий характер поражения. Поражение грудного отдела позвоночника приводит к кифозу и постепенному ограничению подвижности грудной клетки. Грудная клетка фиксируется в положении частичного вдоха, и в результате чего уменьшается жизненная емкость

легких. Поражение шейного отдела позвоночника проявляется болезненностью при движении и ограничением движения вплоть до неподвижности. Постепенно формируется выпрямление физиологических изгибов позвоночника, развивается полная неподвижность позвоночника с образованием кифоза грудного отдела позвоночника и фиксацией шейного отдела в согнутом вперед положении, что обуславливает характерную осанку у больных «**поза просителя**» или «**доскообразная спина**». Изменения в позвоночнике сопровождаются болевым корешковым синдромом, зависящим от локализации процесса (рисунок 9).

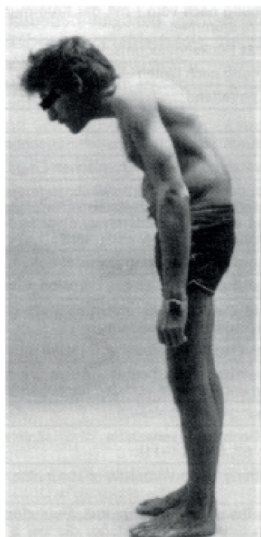


Рисунок 9. Изменение осанки при АС (выраженный кифоз грудного отдела позвоночника «поза просителя»)

Для определения подвижности позвоночника применяются тесты:

- **Симптом Зацепина:** болезненность при надавливании у места прикрепления к позвонкам X–XII рёбер в связи с воспалением в рёберно-позвонковых сочленениях.
- **Симптом Форестье:** для определения формы осанки. Больной стоит спиной к стене, прикасаясь к ней пятками,

туловищем, головой. У больных анкилозирующим спондилоартритом вследствие развития кифоза не будет соприкосновения со стеной в какой-либо точке.

Определение подвижности в шейном отделе позвоночника: от VII шейного позвонка отмеряют вверх 8 см и делают отметку. Затем просят больного наклонить голову максимально вниз и снова измеряют это расстояние. У здоровых лиц оно увеличивается на 3 см. При поражении шейного отдела позвоночника это расстояние увеличивается незначительно или вообще не меняется.

Симптом подбородок – грудь: расстояние от подбородка до зрелой впадины при максимальном наклоне головы увеличивается.

Проба Отга: для определения подвижности в грудном отделе позвоночника. От VII шейного позвонка вниз отмеряют 30 см и делают отметку. Затем расстояние между указанными точками измеряют повторно при максимальном наклоне обследуемого вперед. У здоровых людей это расстояние увеличивается на 4–5 см, а у больного с АС практически не меняется.

Дыхательную экскурсию грудной клетки измеряют на уровне IV межреберья на высоте вдоха и выдоха, разность между полученными цифрами не должна быть меньше 5–6 см.

Тест Томайера – расстояние пальцев от пола при глубоком сгибании, в норме составляет 0–10 см.

Тест Шобера (подвижность поясничного отдела позвоночника). У больного в положении стоя отмечается отросток L 5, от данной отметки вверх отмеряется 10 см и наносится вторая отметка, затем больной должен максимально нагнуться вперед. В норме расстояние между метками увеличивается до 14,5 см, у больных АС оно значительно меньше.

При АС воспалительный процесс не ограничивается только поражением осевого скелета. Типичны для этого заболевания артриты грудино-реберных, грудино-ключичных и височно-нижнечелюстных суставов.

Часто у больных в процесс вовлекаются периферические суставы. Характерным является поражение *корневых суставов* –

тазобедренных и плечевых. Поражение этих суставов носит симметричный характер, начинается постепенно, часто заканчивается анкилозированием.

Возможны и разнообразные **системные проявления**, которые определяют прогноз заболевания и его исходы.

Поражение глаз может быть первым проявлением заболевания, предшествуя симптомам сакроилеита, нередко носит рецидивирующий характер. Так, по данным разных авторов, у 10–30 % больных АС имеется поражение глаз в виде переднего увеита, ирита, иридоциклита.

Поражение ССС встречается в 20–22 % всех случаев АС. Больные жалуются на одышку, сердцебиение, боли в области сердца. Причинами этих жалоб являются аортит, миокардит, перикардит и миокардиодистрофия. При длительном течении АС с высокой клинико-лабораторной активностью может формироваться недостаточность АК. При исследовании **органов дыхания** выявляется ограничение дыхательной экскурсии лёгких. Постепенно формируется эмфизема лёгких, развивающаяся в результате кифоза и поражения рёберно-позвоночных суставов (таблица 13).

Таблица 13 – Частота повреждений органов и систем при АС.

Поражение органов и систем	Характерные признаки	Частота, %
Поражение глаз	Ирит, передний увеит, эписклерит, иридоциклит	10–30
Поражение ССС	Аортит, недостаточность аортальных клапанов, перикардит, кардиомегалия, нарушение проводимости с развитием полной а-в блокады	20–22
Поражение лёгких	Двусторонний прогрессирующий фиброз верхушечных сегментов лёгких	3–4
Поражение почек	Вторичный амилоидоз, нефропатия	5–31
Поражение нервной системы	Синдром «конского хвоста», последствия атлантоаксилярного подвывиха, переломов С5-С6 позвонков с развитием параплегий	2–3

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. **ОАК:** увеличение СОЭ до 30–60 мм/ч, но на поздних стадиях болезни может быть стойко нормальной. Гипохромная анемия.

2. **Биохимический анализ крови:** повышение СРБ, сиаловых кислот, фибриногена, α_2 , γ -глобулинов, серомукоида.

3. **Ревматоидный фактор** – отрицателен.

4. **Определение антигена HLA-B27** – определяется у 81–97 % больных.

5. При высокой степени активности процесса отмечается повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, увеличение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов класса М и G.

6. **Сцинтиграфия крестцово-подвздошных сочленений** (технеция пирофосфата) – повышенное его накопление отмечается даже при начальном сакроилеите со слабо выраженными воспалительными явлениями, ещё до развития рентгенологических изменений.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Стадии сакроилеита (по Kellgren)

I стадия – нечёткость контуров крестцово-подвздошных сочленений, расширение суставной щели, умеренный субхондральный склероз;



Рисунок 10. Двусторонний анкилоз илеосакральных сочленений

II стадия – сужение суставной щели, выраженный субхондральный склероз, единичные эрозии;

III стадия – частичный анкилоз крестцово-подвздошных сочленений;

IV стадия – полный анкилоз крестцово-подвздошных сочленений (рисунок 10).

Рентгенологическая диагностика поражения позвоночника. Ранним признаком поражения позвоночника является передний спондилит, характеризующийся наличием эрозий в зоне верхних и нижних передних углов тел позвонков с зоной остеосклероза вокруг них, оссификацией передней продольной связки с исчезновением нормальной вогнутости позвонков – симптом «квадратизации». Прогрессирование заболевания ведёт к образованию синдесмофитов. Позвоночник приобретает вид бамбуковой палки (рисунки 11–12).



Рисунок 11. Синдесмофиты (оссификация наружных отделов фиброзного кольца)



Рисунок 12. Поздняя стадия, позвоночник в виде «бамбуковой палки», анкилоз илеосакральных сочленений

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

1. Воспалительная боль в спине (согласно критериям экспертов ASAS 2009).

2. Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.

3. Ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с показателями у взрослых лиц.

4. Сакроилеит по данным рентгенографии или МРТ.

Для постановки диагноза АС достаточно одного клинического и одного рентгенологического критерия.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика АС проводится с другими серонегативными спондилоартропатиями (см. «Дифференциальный диагноз ССА»).

Болезнь Форестье развивается у пожилых людей и характеризуется гиперостозом и кальцинацией передней продольной связки; возможны изменения в крестцово-подвздошных суставах, аналогичные таковым при анкилозирующем спондилите. Воспалительных изменений при анализе крови не обнаруживают.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение

Основными принципами терапии АС являются:

1. Уменьшение боли. Купирование воспалительного процесса (**симптоматическая терапия**).

2. Существенное снижение темпов развития структурных изменений позвоночника (**базисная противовоспалительная терапия**).

3. Улучшение подвижности позвоночника (**лечебная физкультура**).

К лекарственным средствам, которые активно используются и рекомендуются при АС относятся:

- НПВП;
- Анальгетики;
- ГКС;

- БПВП;
- Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (иФНО α).

АС является, вероятно, единственным ревматическим заболеванием, при котором длительный прием НПВП^В патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме лечения и-ФНО α . НПВП^В являются препаратами первой линии у больных АС. НПВП^А должны быть назначены больному АС сразу после установления диагноза, независимо от стадии заболевания. Непрерывный прием НПВП^А замедляет прогрессирование болезни, в то время как прием «по требованию», т. е. при болях, на прогрессирование практически не влияет.

Из НПВП при АС наиболее эффективны диклофенак (в дозе 50 мг 3 раза в сутки) и индометацин (в дозе 50 мг 3 раза в сутки) на протяжении многих месяцев и даже лет. Анальгетики, такие как парацетамол и трамадол, могут быть использованы в качестве дополнительного краткосрочного симптоматического лечения, особенно в тех случаях, когда терапия боли при помощи НПВП неэффективна, противопоказана, и/или плохо переносится^Д.

Системное применение ГКС (в таблетках) как при аксиальной форме АС, так и при наличии периферического артрита(ов) не рекомендуется^Д. При периферическом артрите, сакроилиите и энтезитах можно использовать локальное введение ГКС^Д. Местное лечение ГКС эффективно при увеите^В.

Базисная противовоспалительная терапия

Для лечения АС только с поражением аксиального скелета не рекомендуется назначение базисных противовоспалительных препаратов, таких как сульфасалазин, метотрексат или лефлюнонимид^Д. У больных с периферическим артритом и высокой активностью воспалительного процесса используют **сульфасалазин** в дозе 2–3 г/сут. Более эффективен **метотрексат**, который назначают в дозе 7,5–15 мг/нед.

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа- и другие генно-инженерные биологические препараты

Терапия иФНО α (**инфликсимаб**, **адалимумаб**, **этанерцепт**, **голимумаб**) должна быть назначена больному при персистирующей высокой активности АС, которая сохраняется, несмотря на

стандартную терапию НПВП при аксиальном варианте, и сульфасалазина и локальной терапии при периферическом артрите^B. При АС нет доказательств эффективности других ГИБП, кроме иФНОα^B.

Показания к применению инфликсимаба при АС:

При отсутствии противопоказаний для назначения иФНОα их следует назначать больным с установленным диагнозом АС (согласно *российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев АС*) в следующих случаях:

1. При высокой активности болезни (BASDAI > 4 и при резистентности (или непереносимости) двух предшествующих НПВП, назначенных последовательно в полной терапевтической дозе с длительностью применения в целом не менее 4-х недель; у больных с периферическим артритом при резистентности (или непереносимости) к терапии сульфасалазином в дозе не менее 2 г в течение не менее чем 3-х месяцев и внутрисуставных инъекций ГК (не менее двух).

2. При наличии у пациента с достоверным диагнозом АС рецидивирующего (или резистентного к стандартной терапии) увеита, без учета активности болезни;

3. При наличии у пациента с достоверным диагнозом АС быстро прогрессирующего коксита, без учета активности болезни.

Перед назначением иФНОα обязательным является скрининг на туберкулез (*проба Манту или Диаскин-тест (квантифероновый тест) и рентгенография легких*) и повторение его раз в 6 месяцев на фоне терапии^D.

Другие лекарственные средства

Эффективность применения миорелаксантов и бисфосфонатов при АС не доказана, поэтому их применение при этом заболевании не рекомендуется.

Немедикаментозное лечение

1. Рекомендуют сохранять прямую осанку при ходьбе (но не следует использовать корсеты), спать на жёстком матрасе и тонкой подушке.

2. Лечебная физкультура способствует уменьшению боли и улучшению подвижности позвоночника. Она направлена на вос-

становление мышечной силы, уменьшение амиотрофий, а также улучшает вентиляцию легких, которая снижается из-за поражения реберно-позвоночных и реберно-грудинных сочленений. Недостаточная вентиляция легких благоприятствует развитию легочных инфекций. Увеличить дыхательную возможность легких можно, если 3–4 раза в день надувать воздушный шарик, и уделять достаточно времени для прогулок на свежем воздухе. Лечебная физкультура при АС должна проводиться по индивидуальным программам с комбинацией статических и динамических упражнений. Рекомендуют заниматься плаванием, а также упражнениями с разгибанием позвоночника и растяжением его мышц. Лечебной физкультурой должны активно заниматься все больные вне зависимости от клинической формы и воспалительной активности заболевания.

Важное место принадлежит **физическим методам лечения** и широкому диапазону реабилитационных мероприятий.

Физиотерапевтическое лечение предусматривает фонофорез гидрокортизона на воспаленные периферические и крестцово-подвздошные суставы, лазеро-магнитотерапия на область тазобедренных суставов, ионофорез хлористого лития в нарастающей концентрации (от 5 до 10 %) на позвоночник, диадинамические и синусоидально-динамические токи. Показаны повторные курсы массажа, а также лечение радоновыми или сероводородными ваннами.

Хирургические методы лечения, прежде всего, показаны при тяжелом поражении тазобедренных суставов.

ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ

Пациентов знакомят с особенностями характера заболевания, больные должны понимать необходимость длительного лечения, быть ознакомленными с проявлениями побочных эффектов терапии.

ПРОФИЛАКТИКА

Избегать факторов, которые могут провоцировать обострение или прогрессирование заболевания, рациональная организа-

ция условий труда и быта (отсутствие однообразной позы, усугубляющей кифоз, сиденья в автомобиле), поддержание правильной осанки, устройство постели (жесткое основание и подушка небольших размеров).

ПРОГНОЗ

Инвалидизация развивается через 20–40 лет после начала болезни, чаще у пациентов с поражением тазобедренных суставов. Прогноз в отношении жизни ухудшается при поражении шейного отдела, ведущего к компрессии спинного мозга (подвывих срединного атлантоосевого сустава, перелом позвонков), а также при развитии амилоидной нефропатии.

РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ

Реактивный артрит (РеА) – это асептическое (негнойное) заболевание суставов, развивающееся в ответ на внесуставную инфекцию (вскоре после острой кишечной или урогенитальной инфекции), при которой причинный агент не может быть выделен из сустава.

Частота РеА, индуцируемая *Chlamydia trachomatis*, составляет 4,6; а индуцируемых энтеробактериями – 5,0 на 100000 населения. Частота развития РеА после отдельных энтерогенных инфекций примерно одинакова и составляет от 0,2 до 12 %. РеА могут развиваться в любом возрасте, чаще у молодых лиц, преимущественно у мужчин.

ЭТИОЛОГИЯ

В преобладающем большинстве случаев реактивные артриты ассоциируются с острой кишечной инфекцией, вызываемой энтеробактериями, чаще *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Schigella flexneri*, и с острой урогенитальной инфекцией, вызываемой *Chlamydia trachomatis*. Заболевание развивается преимущественно у генетически предрасположенных лиц (носителей HLA В 27) и относится к группе **спондилоартритов**.

ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе артрита, ассоциированного с инфекцией, выделяют две фазы: инфекционную (раннюю) и иммунопатологическую (позднюю). В позднюю фазу заболевания редко удается обнаружить микробные антигены.

В механизмах развития артритов хламидийной этиологии, их длительного рецидивирующего течения возможна многолетняя персистенция хламидий в полости сустава. Известно, что хламидии непосредственно поражают клетки суставного хряща. Персистенция хламидий поддерживает воспалительный процесс и делает малоэффективной стандартную противовоспалительную терапию артрита.

В диагностике урогенных артритов, наряду с клиническими особенностями течения заболевания, важное значение имеют следующие моменты:

1. Хронологическая связь с перенесенной острой урогенитальной инфекцией.
2. Наличие хронических заболеваний мочеполовой сферы.
3. Обнаружение антигенов хламидий и (или) антител к ним.
4. Обнаружение антигена HLA B27.

Синдром Рейтера (болезнь Рейтера, уретроокулоиновиальный синдром, синдром Фиссенже-Леруа) – вариант РеА, может развиваться как после урогенной хламидийной, так и кишечной инфекций. Характеризуется классической триадой симптомов: уретрит, конъюнктивит, артрит – «триада Рейтера». При присоединении к ним поражений кожи и слизистых оболочек (помимо глаз) говорят о «тетраде Рейтера». Хламидии могут длительно находиться в организме, что приводит к появлению обострений и рецидивов заболевания или развитию хронической его формы – болезни Рейтера.

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Урогенный или энтерогенный РеА и РеА после носоглоточной инфекции (постстрептококковый).
2. Острый (< 6 месяцев), затяжной (от 6 до 12 месяцев) и хронический (> 12 месяцев) РеА.

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ:

1. Доброкачественное, у большинства больных заканчивающееся выздоровлением в течение 4–6 мес.
2. Рецидивирующее.
3. Хроническое течение с персистированием симптомов более одного года.

КЛИНИКА

К моменту развития артрита признаки триггерной инфекции в большинстве случаев проходят. Часто отмечается субфебрилитет (в отдельных случаях высокая лихорадка), общая слабость, снижение аппетита, похудание.

К клиническим особенностям РеА относятся:

1. Острый характер суставного синдрома;
2. Асимметричность суставного синдрома;
3. Олиго- или моноартрит средних и крупных суставов нижних конечностей.

Артрит (олигоартрит) обычно начинается остро, с выраженными экссудативными проявлениями. У молодых мужчин и подростков возможно повышение температуры до фебрильных цифр, у женщин чаще наблюдается субфебрилитет. Суставы поражаются не одновременно, а последовательно.

В дебюте заболевания поражаются суставы нижних конечностей: коленные, голеностопные суставы, мелкие суставы стоп, характерны тендовагиниты отдельных пальцев стоп (реже кистей), приводящие к болям, отечности всего пальца, нарушениям его движений и иногда к багрово-синюшной окраске кожи (**«сосискообразная» деформация пальцев, дактилит**). Иногда развивается артрит суставов верхних конечностей (например, запястья и пальцев). Поражаются крестцово-подвздошные суставы (сакроилеит, как правило, односторонний) (рисунок 13).



Рисунок 13. «Сосискообразная» деформация пальцев

Характерны асимметричность и ступенчатость поражения, наличие энтезопатий. **Энтезит** – это воспаление места соединения сухожилия с костью (энтезиса). При РеА чаще возникают ахиллодиния и подпяточный бурсит. При урогенных артритах быстро развиваются амиотрофии в зоне суставных поражений, которые исчезают в процессе успешного лечения.

Внесуставные проявления урогенных артритов складываются из поражения мочевыводящих путей, слизистых оболочек глаз, полости рта, поражения кожи, поражения внутренних органов.

Передний уретрит наблюдается в дебюте заболевания, предшествуя суставному синдрому. В связи с тем, что протекает он стерто, субклинически, большинство больных не обращаются на этой стадии процесса за медицинской помощью. При хронизации процесса уретрит становится тотальным, осложняется хроническим простатитом, эпидидимитом. У женщин чаще всего развивается эндоцервицит. Женщины обращаются к гинекологу лишь при появлении осложнений, таких как хронический аднексит, нарушение менструального цикла, бесплодие. Частым проявлением мочеполовой инфекции является острый или рецидивирующий хронический цистит, хронический пиелонефрит.

Конъюнктивит тоже бывает в дебюте заболевания и может пройти незамеченным для больного, так как длится 1–2 дня, выражен слабо, проявляется небольшим покраснением, зудом, хламидийный конъюнктивит склонен к рецидивированию. У части больных урогенными артритами наблюдается более тяжелое поражение глаз – передний увеит, включающий в себя воспаление радужной оболочки и цилиарного тела.

Для урогенных артритов характерно и **поражение слизистой оболочки полости рта**: эрозивные или афтозные стоматиты, глосситы (рисунок 14).

Поражение кожи и слизистых проявляется и рецидивирующим баланитом. Важным клиническим синдромом является и поражение кожи ладоней и стоп по типу кератодермии, которое сочетается с ониходистрофией, онихолизисом (рисунок 15).

Генерализованная лимфаденопатия рассматривается как системное проявление урогенного артрита. Увеличение паховых лимфоузлов следует расценивать как регионарную реакцию на воспаление тазовых органов.

Поражение сердца может проявляться миокардиодистрофией, миокардитом, в очень редких случаях – перикардитом и эндокардитом, при котором возможно формирование аортальной недостаточности.



Рисунок 14. Эрозии языка



Рисунок 15. Поражение ногтей (онихолизис)

Неврологические нарушения варьируют от вегетативных расстройств до редких случаев менингита и менингоэнцефалита.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Общий анализ крови (повышение СОЭ, умеренный лейкоцитоз, анемия).

2. Положительные ревматические пробы (повышение уровня СРБ, γ -глобулинов, фибриногена).

3. Общий анализ мочи (небольшая пиурия, как следствие уретрита).

4. Антигены системы HLA (HLA-B 27) у 60–80 %.

5. Исследование синовиальной жидкости: преобладают лейкоциты (от 5000 до 50000 /мм³). При остром реактивном артрите большинство из этих клеток являются **нейтрофилами**, в то время как при хронической форме преобладают **лимфоциты и моноциты**. Возможно обнаружение микробных антигенов в синовиальной жидкости.

6. Обязательным в диагностике является исследование соскобов из уретры у мужчин и из цервикального канала у женщин на хламидии.

7. Показано исследование простатического секрета.

8. Определение хламидийных антигенов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Важен бактериологический контроль эффективности лечения с помощью ПЦР.

9. Обнаружение специфических антител в сыворотке крови больных свидетельствует о перенесенной хламидийной инфекции, может служить подтверждением урогенной природы артрита.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Рентгенологические изменения проявляются околоуставным остеопорозом, появлением «рыхлых пяточных шпор», обызвествлением связок, в последующем возможно сужение межсуставной щели и даже появление эрозий (при многолетнем рецидивирующем процессе). Более ранним рентгенологическим признаком урогенного артрита является сужение подвздошно-крестцового сочленения.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Разработан проект российских критериев^D (2003):

«Большие» критерии

1. Артрит (необходимо наличие двух из трех характеристик):

- Асимметричный.
- Поражение ограниченного числа суставов не (более 6), преимущественно нижних конечностей.
- Поражение суставов нижних конечностей.

1. Предшествующая клинически выраженная инфекция (наличие одного из двух проявлений):

- Уретрит/цервицит, предшествующий артриту в течение 8 недель.
- Энтерит, предшествующий артриту в течение 6 недель.

«Малый» критерий

Лабораторное подтверждение триггерных инфекций, вызванных:

- a) *Chlamydia trachomatis* или
- б) *Энтеробактериями*.

Диагноз определенного РеА устанавливается при наличии обоих больших критериев и соответствующего малого критерия.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели терапии:

1. Устранение триггерной инфекции – санация инфекционного очага в урогенитальном тракте.

2. Излечение или достижение стойкой ремиссии РеА – проводится патогенетическое лечение артрита, включающее в себя противовоспалительную терапию, применение базисных средств, иммуномодуляторов, методов локальной терапии.

С целью санации инфекционного очага в урогенитальном тракте используются антибиотики широкого спектра действия. Активны в отношении хламидий **тетрациклины, макролиды, азалиды, фторхинолоны**, в меньшей степени – хлорамфеникол, рифампицин.

Необходимо помнить о том, что препараты **пенициллинового ряда** не показаны при хламидийной инфекции в связи с их трансформацией в L-формы, нечувствительные к антибиотикам.

Препараты выбора:

- доксициклин – 0,3 г/сут внутрь в 2 приёма в течение 30 дней;
- азитромицин – 1 г/сут в первый день, затем по 0,5 г/сут внутрь в течение 30 дней;
- кларитромицин – 0,5 г/сут внутрь в 2 приёма в течение 30 дней;
- спирамицин – 9 млн МЕ/сут в 3 приёма в течение 30 дней.

Альтернативные препараты (при непереносимости или неэффективности вышеуказанных лекарственных средств (ЛС):

- офлоксацин – 600 мг/сут внутрь в 2 приёма в течение 30 дней;
- ципрофлоксацин – 1500 мг/сут внутрь в 2 приёма в течение 30 дней;
- ломефлоксацин – 400–800 мг/сут внутрь в 1–2 приёма в течение 30 дней.

При энтероколитическом РеА необходимость антимикробной терапии не доказана.

НПВП назначают всем больным РеА на длительный срок, используя те же ЛС и схемы, что и при других артритах.

ГКС для внутрисуставного введения применяют при условии исключения септического артрита, используют те же ЛС и дозы, что и при других артритах.

Длительнодействующие ЛС применяют при хроническом течении артрита:

- Сульфасалазин – по 2 г/сут.
- Метотрексат – по 7,5–15 мг/нед.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактику проводят в отношении триггерных инфекций РеА. Необходимо избегать случайных половых контактов либо использовать презервативы для профилактики хламидиоза^D. Необходимой мерой профилактики является обследование на хламидиоз и, при необходимости, лечение половых партнеров.

Не употреблять некипячёную воду ввиду возможной контаминации возбудителями кишечных инфекций (видами *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*). Необходимо соблюдать правила приготовления и сроки хранения мясной и молочной пищи с целью профилактики сальмонеллёзной инфекции.

ПРОГНОЗ

В преобладающем большинстве случаев прогноз при РеА благоприятен, полное выздоровление в течение 6–12 месяцев наблюдается у 80–90 % больных. Обострение РеА продолжается 3–5 месяцев, рецидивы связаны с реинфицированием. У 20–50 % больных развивается хронический артрит. Тяжелое нарушение функции суставов возникает у 15 % больных.

ПСОРИАТИЧЕСКАЯ АРТРОПАТИЯ

Псориатическая артропатия (ПсА) – самостоятельная нозологическая форма хронического воспалительного поражения суставов, развивающегося у больных псориазом. ПсА – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы серонегативных спондилоартритов, обычно ассоциированное с псориазом. Считают, что заболевание возникает в результате сложных взаимодействий между генетическими, иммунологическими и внешнесредовыми факторами.

Заболеваемость псориазом колеблется от 0,65–0,75 % в России до 2–6 %, в других развитых странах (11–90 тыс. на 1,5 млн населения) и возникает обычно в молодом возрасте, чаще у мужчин. Распространенность ПсА колеблется от 13,5 до 47 % (в среднем 36 %).

ЭТИОЛОГИЯ

Считают, что заболевание возникает в результате сложных взаимодействий между генетическими, иммунологическими и внешнесредовыми факторами. Среди последних обсуждается роль травмы, инфекции, нервно-физической перегрузки. 24–52 % больных отмечали появление первых признаков псориаза в местах нарушения целостности кожных покровов (феномен Кёбнера). Похожий механизм предполагают и при ПсА: при этом заболевании посттравматический артрит встречается в 4 раза чаще, чем при РА (8 % и 2 % соответственно). У детей после стрептококкового фарингита и тонзиллита описаны случаи возникновением каплевидного псориаза, а в крови больных ПсА обнаружена РНК гемолитического стрептококка А.

Имеются данные о наследственной предрасположенности к развитию как псориаза, так и ПсА: более чем 40 % больных ПсА имеют родственников первой степени родства, страдающих псориазом или ПсА. К настоящему времени идентифицировано девять генов, предрасполагающих к развитию псориаза (psoriasis susceptibility, PSORS 1–9) При ПсА с позиции предрасположенности и прогрессирования заболевания наиболее изучена система

гистосовместимости HLA. У носителей HLA B39, DQw3 и B27 + DR7 обнаружен высокий относительный риск деструкции суставов 2–3 степени (от 1 до 9 эрозированных суставов), наиболее низкий – у носителей HLA B22 антигена.

Провоцирующими моментами могут являться нервно-психические факторы (стресс), травмы кожи, применение некоторых медикаментов (чаще антибиотиков), злоупотребление алкоголем, инфекционные заболевания (вызванные стрептококком, вирусами).

ПАТОГЕНЕЗ

Ведущую роль играют изменения в иммунной системе, либо обусловленные генетически, либо приобретенные в результате участия ряда внешних и внутренних факторов. Изменения иммунной системы при псориазе выявлены как на клеточном, так и на гуморальном уровне и заключаются в изменении содержания иммуноглобулинов основных классов, циркулирующих иммунных комплексов, пула лимфоцитов в периферической крови, В- и Т-популяций и субпопуляций лимфоцитов, клеток-киллеров, фагоцитарной активности сегментоядерных лейкоцитов.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Для ПсА характерно развитие хронического синовита. Выраженность морфологических изменений при ПсА зависит от локализации суставного процесса и длительности болезни. Чем более выражен синовит, тем более морфологически он отличается от РА. По данным Т.Н. Копьевой и соавт. (1985), особенностями псориатического синовита являются локализация патологических изменений в поверхностных отделах синовиальной мембраны, десквамация синовиоцитов, большие фибриноидные наложения с интенсивным пропитыванием их нейтрофильными лейкоцитами. Исходом может быть фиброзный и костный анкилоз (таблица 14).

Фаза и степень активности

А. Активный ПсА:

1. Минимальная
2. Умеренная

Таблица 14 – Классификация ПсА

Клиническая форма	Клинико-анатомические варианты суставного синдрома	Системные проявления
1. Тяжелая. 2. Обычная. 3. Злокачественная. 4. ПА в сочетании с диффузными болезнями соединительной ткани, ревматизмом, болезнью Рейтера, подагрой.	1. Дистальный. 2. Моноолигоартритический 3. Полиартритический. 4. Остеолитический. 5. Спондилоартритический	А. Без системных проявлений. Б. С системными проявлениями: трофические нарушения; генерализованная амиотрофия; полиденция; кардит; пороки сердца; неспецифический реактивный гепатит; цирроз печени; амилоидоз внутренних органов; диффузный гломерулонефрит; поражение глаз; неспецифический уретрит; полиневрит; синдром Рейно и т. д.

3. Максимальная

Б. Ремиссия

Рентгенологическая характеристика поражения суставов

Периферические и корневые суставы (рисунок 16):

1. Околосуставной остеопороз.
2. То же + сужение суставной щели, кистовидные просветления.
3. То же + множественные узурь.
4. То же + костный анкилоз.

Крестцово-подвздошные сочленения:

1. Нечеткость суставной щели, слабовыраженный остеопороз.
2. Сужение или расширение суставной щели, остеосклероз.



Рисунок 16. Мультилирующий артрит. Множественный внутрисуставной остеолит дистальных и проксимальных межфаланговых суставов. Подвывихи суставов.

3. То же + частичное анкилозирование.
4. Полное анкилозирование.

Спондилартрит с:

- А) синдесмофитами, параспинальными оссификациями
- Б) анкилозами межпозвонковых суставов.

Функция суставов

А. Сохранена

Б. Нарушена

1. Профессиональная способность сохранена.
2. Профессиональная способность нарушена.
3. Утрачена способность к самообслуживанию.

КЛИНИКА

Кожные проявления представлены рядом пятен ярко-красного цвета, четко разграниченных, покрытых многослойной, пластинчатой, сухой бело-перламутровой чешуей, которая почти совсем скрывает нижележащую эритему. При установке диагноза существенны 2 признака: признак «стеарина» (при отторжении одной

чешуйки появляется белое пятно из-за сухости и ломкости покрова) и признак «Auspits» (появление точечного кровотечения после соскоба чешуи слой за слоем из-за дермического папилломатоза).

Выделяют пять типов поражения суставов при ПсА:

1. Артрит с поражением дистальных межфаланговых суставов;
2. Моно-олигоартрит;
3. Полиартрит, похожий на ревматоидный артрит;
4. Мутилирующий артрит;
5. Спондилоартрит.



Рисунок 17. Телескопическая деформация суставов кистей у больного с ПсА



Рисунок 18. Псориазическое поражение ногтей

Среди других особенностей ПсА – асимметричность, выраженные периартикулярные явления, разноосевое смещение суставных поверхностей («анархический» тип деформаций). Поми-

мо наличия синовита, выраженные периартикулярные явления по оси пальцев превращают его в «сосискообразный», «колбасовидный» с малиновой окраской. Характерной чертой суставного синдрома часто является наличие резких мучительных «морфинных» болей, усиливающихся при малейшем движении, даже при отсутствии явного синовита (рисунки 17–18), (таблица 15).

Таблица 15 – Характеристика течения ПсА

Течение	Периферический артрит	Кожа	Энтезиты	Дактилиты	Позвоночник
Легкое	1–3 БС и/или ВС. Нет эрозий. Незначительное нарушение функции	< 3 % поверхности тела	Нет	Нет	Нет симптомов воспаления позвоночника. Симптом Шобера – норма. Р-графия таза в норме
Средне-тяжелое	5 + БС/ВС без рентгенологических изменений Менее 5 БС/ВС, но с эрозиями или сужением суставной щели	> 3%, но < 10 % поверхности тела	1–3 воспаленных энтезов	1–3 воспаленных пальца	Боль воспалительного типа в позвоночнике. Р-графия таза в норме
Тяжелое	5 + БС/ВС с рентгенологическими изменениями. Мультилирующий артрит. Снижение функции суставов	> 10 % поверхности тела	>3 воспаленных энтезов	>3 воспаленных пальцев, анкилозы суставов пальцев	Боль воспалительного типа в позвоночнике. Наличие рентгенологических изменений

Примечание: БС – болезненные суставы, ВС – воспаленные суставы.

Внесуставные изменения при ПсА

1) дистрофия ногтевых пластинок: в виде онихолизиса, гиперкератоза, частичного или тотального, что часто влечет за собой развитие осложнений в виде бактериальных или микозных вторичных инфекций;

2) поражение слизистых оболочек, слизистых рта, ЖКТ, вплоть до язвенно-некротических изменений;

3) небактериальные: уретрит, цистит, простатит;

4) нефропатия (оксалаты, ураты, гиперурикемия – до вторичной подагры, лейкоцитурия, увеличение аммиака, азотемия, белок и цилиндры);

5) поражение глаз: подострый конъюнктивит, ирит, иридоциклит, эписклерит, увеит, склероз хрусталиков;

6) увеличение размеров печени с гепатоцеллюлярной недостаточностью и спленомегалией;

7) функциональные нарушения ЦНС: энцефалопатии с преимущественным поражением подкорковых образований, с эпилептическими припадками, бредом, полиневритом.

8) поражение сердца: миокардит или миокардиодистрофия, редко коронарит, перикардит, пороки сердца (недостаточность митрального и аортального клапанов);

9) поражение мышц: боли в мышцах, мышечная слабость, атрофия мышц, вплоть до прогрессирующего похудания;

10) увеличение лимфоузлов: особенно паховых и бедренных.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Ускорение СОЭ, анемия;
2. Диспротеинемия с гипер γ -глобулинемией;
3. Увеличение титров РФ;
4. Гиперурикемия.

Диагностические критерии ПсА:

- 1) поражение дистальных межфаланговых суставов кистей;
- 2) поражение пястно-фалангового, проксимального и дистального межфалангового суставов I пальца (осевое поражение);
- 3) раннее поражение большого пальца стопы;
- 4) боли в пятках;

- 5) наличие псориатических бляшек, поражение ногтей;
- 6) псориаз у ближайших родственников;
- 7) отрицательные результаты реакции на ревматоидный фактор;
- 8) рентгенологические проявления: остеолитический процесс с разноосевыми смещениями костей, периостальные наслоения, отсутствие околоуставного остеопороза;
- 9) клинические или рентгенологические признаки сакроилеита;
- 10) рентгенологические признаки паравертебральной кальцификации.

Диагноз достоверен при наличии 3 критериев, один из которых должен быть 5,6 или 8. При наличии ревматоидного фактора необходимо иметь 5 критериев, а среди них обязательно критерии 9 и 10.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение **кожного псориаза** (дерматологом) проводится в сочетании с НПВП, средством выбора являются препараты индольного ряда (метиндол или индометацин).

Базисная терапия. Больным с наиболее тяжелыми и быстро прогрессирующими формами ПА показано длительное (многочесное) назначение иммунодепрессантов (ИД), прежде всего **метотрексата** (7,5–10–20 мг/неделю). Непрерывное лечение в течение 6–12 месяцев ликвидирует обострение.

Сульфасалазин может оказывать положительное влияние, особенно при поражении позвоночника.

Базисная противовоспалительная терапия Пса включает применение:

1. Иммунодепрессантов цитотоксического действия (метотрексат, циклоспорин А).
2. Лефлюномида.
3. Препаратов золота.
4. Сульфасалазина.
5. Мофетила микофенолат.
6. Комбинированной терапии (циклоспорин + метотрексат; метотрексат+ сульфасалазин; инфлексимаб+метотрексат или лефлюномид; адалимумаб+метотрексат)

Таблица 16 – Дифференциальный диагноз при серонегативных артритах

Признак обolenание	АС	Болезнь Рейтера	ПА
Возраст, лет	20-40	До 40	20-50 (у 5-7% больных псориазом)
Пол	Муж.	Муж.	Чаще жен.
Локализация поражения	Коренные суставы (плечевые, тазобедренные) и нижних конечностей	Суставы нижних конечностей. Ахиллобурсит	Дистальные межфаланговые суставы, суставы нижних конечностей, осевые поражения суставов одного пальца.
Варианты начала артрита	Подострый моно-, олигоартрит	Острый моно-, олигоартрит, редко хронический моно-, олигоартрит	Хронический асимметричный моно-, олигоартрит
Поражение позвоночника	Спондилоартрит, синдесмофиты, оссификация связок	Асимметричные синдесмофиты	Несимметричные синдесмофиты, паравертебральная оссификация
Сакроилеит	Двусторонний.	Односторонний	Односторонний
Внесуставные проявления	Иридоциклит, ирит, аортит, амилоидоз почек	Уретрит, простатит, конъюнктивит, подошвенная кератодермия	Поражение кожи, и ногтей, конъюнктивит, стоматит, нефропатия
Лабораторные признаки	Антиген HLA B27	Антиген HLA B27, хламидии в исследуемых материалах	Гиперурикемия

Дозы БМАРП:

- стандартные – сульфасалазин 2 г/сут. в два приема, МТ;
- 20 мг/нед, циклоспорин-А 3–5 мг/кг, лефлюномид 20 мг/сут.;

- терапевтические – сульфасалазин 1–2 г/сут. в два приема, МТ 7,5 мг/нед, циклоспорин-А 3 мг/кг, лефлуномид 10 мг/сут.

Лечение ГИБП (ритуксимаб, адалимумаб) рекомендуется при периферическом артрите (таблица 16), преимущественном поражении позвоночника, генерализованной энтезопатии в случае отсутствия эффекта от предшествующей адекватной терапии.

Локальная терапия ГКС: внутрисуставные введения (кеналог, дипроспан) при наличии синовитов.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана. Вторичная профилактика направлена на предотвращение дальнейшего прогрессирования ПсА и сохранение функциональной способности суставов.

ПРОГНОЗ

В целом прогноз благоприятный. Примерно у половины больных наблюдается ремиссия заболевания, которая в среднем держится в течение 2-х лет. Предикторами неблагоприятного прогноза являются: мужской пол, молодой возраст, начало заболевания с поражения суставов, множественное поражение суставов и высокая лабораторная активность воспаления.

ПОДАГРА

Подагра – системное хроническое заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, характеризующееся повышением мочевой кислоты в крови и отложением в тканях опорно-двигательного аппарата и внутренних органах кристаллов моноурата натрия (МУН) с развитием рецидивирующего острого артрита и образованием подагрических узелков (тофусов).

Подагрой болеют преимущественно мужчины (соотношение мужчин/женщин составляет 9:1). У мужчин и в норме наблюдается более высокий уровень мочевой кислоты. Пик заболеваемости у мужчин падает на возраст 35–50 лет. У женщин в постменопаузальном периоде уровень мочевой кислоты такой же, как и у мужчин соответствующего возраста. Пик заболеваемости у женщин – на 55–70 лет.

ЭТИОЛОГИЯ

Причины повышенного биосинтеза пуринов. Наследственные факторы:

- снижение активности гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы;
- высокая активность фосфорибозилтрансферазы;
- дефицит глюкозо-6-фосфата.

Нозологические формы и клинические синдромы:

- усиление обмена нуклеотидов (истинная полицитемия и вторичные эритроцитозы, острые и хронические лейкозы, лимфомы, гемолитическая анемия, гемоглобинопатии, пернициозная анемия и др.);
- опухоли;
- псориаз и псориатический артрит;
- системная красная волчанка, системная склеродермия;
- гиперпаратиреоз;
- ожирение;
- болезнь Гоше;
- инфекционный мононуклеоз;
- гипоксия тканей;

Лекарства, диета и хронические интоксикации:

- этанол;
- диета с большим содержанием пуринов;
- фруктоза;
- никотиновая кислота;
- цитотоксические препараты;
- варфарин;

Причины замедления выведения мочевой кислоты почками. Нозологические формы и клинические синдромы:

- хроническая почечная недостаточность;
- заболевания почек с преимущественно интерстициальными и канальцевыми нарушениями (поликистоз почек, анальгетическая нефропатия, гидронефроз);
- свинцовая нефропатия;
- обезвоживание;
- диабетический кетоацидоз;
- гиперпродукция молочной кислоты;
- преэклампсия;
- ожирение;
- гиперпаратиреоз;
- гипотиреоз;
- саркоидоз;
- хроническая бериллиозная интоксикация.

Лекарства:

- тиазидовые диуретики;
- циклоспорин;
- низкие дозы салицилатов;
- противотуберкулезные препараты (пиразинамид);
- этанол;
- леводопа.

ПАТОГЕНЕЗ

В основе первичной подагры лежит семейно-генетическая аномалия пуринового обмена, детерминированная несколькими генами, или так называемый «конституциональный диспуризм» по аутосомно-доминантному типу наследования.

Вторичная подагра является одним из синдромов другого заболевания, «второй болезнью», развивающейся при многих патологических процессах и чаще всего при хронической почечной недостаточности (рисунок 19).



Рисунок 19. Схема патогенеза при подагре

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Мочекислый натрий откладывается избирательно в суставах, их влагалищах, бурсах, коже, почках. Мочевая кислота проникает в хрящ и синовиальную оболочку, где откладывается в виде игольчатых кристаллов мочекислого натрия. Через дефекты хряща мочевая кислота проникает до субхондральной кости, где образует тофусы, обуславливает деструкцию костного вещества, одновременно возникает синовит с гиперемией, пролиферацией синовиоцитов и лимфоидной инфильтрацией. Поражение сосудов почек идет параллельно с нарушением белкового обмена и образованием избытка промежуточных продуктов, которые откладываются на клубочках и сосудах почек. Все это ведет к склерозу клубочков и сморщиванию почек с развитием гипертонии и почечной недостаточности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОДАГРЫ

1. Асимптоматическая гиперурикемия (гиперурикозурия);
2. Острый подагрический артрит;
3. Межприступная подагра;
4. Хроническая тофусная подагра.

Асимптоматическая гиперурикемия

Гиперурикемия может длительное время протекать без каких-либо субъективных и объективных симптомов и лишь случайно диагностироваться при обследовании больного. Нередко ассоциируется с нарушениями жирового и углеводного обмена, что еще более быстро, приводит к уратной нефропатии. Период асимптоматической (химической) гиперурикемии длится несколько лет и только после этого происходит клиническая презентация подагры. Содержание мочевой кислоты в крови может повышаться под влиянием различных факторов, как внутренних, так и внешних. Эти факторы способствуют либо увеличению образования эндогенных пуринов, либо замедлению их выделения почками. С этих позиций выделяют *два типа гиперурикемии – метаболический и почечный.*

Типы гиперурикемии

1. Метаболический тип характеризуется повышением синтеза эндогенных пуринов при наличии высокой урикозурии и нормальном клиренсе мочевой кислоты.

2. При почечном типе наблюдается низкий клиренс мочевой кислоты и, следовательно, нарушение выделения мочевой кислоты почками.

Острый подагрический артрит

Его яркое описание принадлежит крупнейшему английскому клиницисту XVII века Т. Sydenham.

- Развитие максимально острого воспалительного процесса в течение первых суток.
- Monoarthritis.
- Покраснение кожи над пораженным суставом.
- Боль или опухание первого плюснефалангового сустава.
- Асимметричное поражение первого плюснефалангового сустава. Асимметричное поражение суставов предплюсны.

- Острый артрит первого плюснефалангового сустава, под утро («с пением петухов») вызывающий невыносимую боль, припухание, гиперемия кожи.

Это признаки воспаления, обусловленного внутрисуставным отложением уратов с реакцией лейкоцитов и синовиальных клеток. Обычно уже через несколько дней эти явления исчезают. Такое быстрое (через 3–5 дней) и бесследное исчезновение симптомов острого воспаления – патогномичный признак подагрического артрита. В некоторых случаях, напротив, с самого начала заболевания наблюдаются частые атаки острого артрита с сильными болями или непрерывные атаки с множественным поражением суставов на протяжении нескольких недель или месяцев (**подагрический статус**). Рефрактерное к проводимой терапии течение подагры приводит к быстрому развитию функциональной недостаточности суставов и почек.

Межприступная подагра

В первые 3–4 года подагра протекает по типу рецидивирующего острого воспалительного моноартрита с полным обратным развитием и восстановлением функции суставов, при этом межприступный период продолжается от нескольких месяцев до 1–2 лет. В дальнейшем этот период укорачивается, в процесс вовлекаются все новые и новые суставы и воспалительные явления локализуются не только в суставах стоп, но распространяются на суставы верхних конечностей.

Хроническая тофусная подагра

Подагрические узлы с локализацией в опорно-двигательном аппарате являются основным элементом формирования хронического подагрического артрита. Тофусы могут располагаться в почках и других висцеральных органах. Тофусы представляют собой депозиты кристаллов мочевой кислоты. Они появляются в среднем спустя 6 лет после первого приступа подагры, но иногда и через 2–3 года. Ураты чаще всего откладываются на поверхности суставного хряща, в синовиальной оболочке, синовиальных влагалищах, сухожилиях, а также в субкортикальной области эпифизов костей. Наиболее часто они располагаются на ушных раковинах и на задней поверхности локтевых суставов.

Тофусы подразделяются на единичные и множественные, а также классифицируются в соответствии с их размерами, при этом к мелким относят тофусы до 1 см в диаметре, к средним – от 1 до 2,5 см и к крупным – более 2,5 см. Хроническое течение подагры характеризуется поражением внутренних органов (рисунки 20–21).

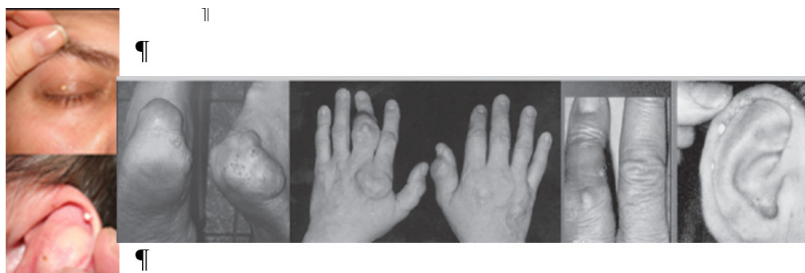


Рисунок 20. Наиболее частая локализация тофусов



Рисунок 21. Хроническая тофусная подагра

Подагрическая нефропатия является наиболее важным с прогностической точки зрения проявлением подагры и самой распространенной причиной летальных исходов при этом заболевании. Среди вариантов **подагрической нефропатии** выделяют:

- 1) острую мочекислую блокаду канальцев почек;
- 2) мочекислый нефролитиаз, обусловленный отложением солей мочевой кислоты в чашечках и лоханках почек;
- 3) хроническую уратную нефропатию;
- 4) диффузный гломерулонефрит.

Подагра часто ассоциируется с такими патологическими состояниями, как артериальная гипертония, ожирение, гиперлипидемия, жировая дистрофия печени, атеросклероз, нарушения

мозгового кровообращения, алкогольная зависимость. Течение подагры характеризуется разнообразием темпов развития болезни. Возможно относительно доброкачественное течение с редкими приступами, небольшой гиперурикемией и урикозурией и длительным сохранением функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата.

Варианты течения хронической подагры

Легкое: приступы артрита 1–2 раза в год и захватывают не более 2 суставов, нет поражения почек и деструкции суставов, тофусы отсутствуют или они единичные и не превышают 1 см в диаметре.

Средней тяжести: 3–5 приступов в год, поражение 2–4 суставов, умеренно выраженная костно-суставная деструкция, множественные мелкие тофусы, поражение почек ограничено почечнокаменной болезнью.

Тяжелое: частота приступов более 5 в год, множественное поражение суставов, множественные тофусы крупных размеров, выраженная нефропатия.

Рентгенологические признаки:

1-я стадия: периартикулярный отек;

2-я стадия: депозиты тофусов, эксцентричные или ассиметричные узловатые образования в мягких тканях иногда кальцифицированные;

3-я стадия: хрящевая или костная деструкция;

4-я стадия: появление внутрикостных депозитов кристаллов или костных анкилозов (рисунки 22–23).

ДИАГНОСТИКА

1. Исследование синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии. Обнаружение кристаллов уратов – самый достоверный признак подагры.

2. Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке. Обычно наблюдается гиперурикемия, однако в 30 % случаев при остром подагрическом артрите она отсутствует.

3. Рентгенография костей – обнаруживают эрозии, окруженные зоной остеосклероза.



Рисунок 22. Эрозивный несимметричный артрит ПФС. Множественные кисты в эпифизах костей (симптом «пробойника»). Вальгусная девиация I ПФС. Периоститы костей. Кальцинат в мягких тканях в области I правой плюсневой головки.



Рисунок 23. Внутрикостный тофус

Классификационные критерии диагноза подагры (Wallace и соавт., 1997)

А. Наличие характерных моновалентных уратных кристаллов в синовиальной жидкости.

В. Подтвержденный тофус (химическим анализом или поляризационной микроскопией).

С. Наличие 6 из 12 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков:

1. Более одной атаки острого артрита в анамнезе.
2. Воспаление сустава достигает максимума в первый день болезни.
3. Моноартрит.
4. Гиперемия кожи над поражённым суставом.
5. Припухание и боль в I плюснефаланговом суставе.
6. Одностороннее поражение I плюснефалангового сустава.
7. Одностороннее поражение суставов стопы.
8. Подозрение на тофусы.
9. Гиперурикемия.
10. Асимметричный отёк суставов (рентгенография).
11. Субкортикальные кисты без эрозий, выявляемые при рентгенографии.
12. Отрицательный результат при посеве синовиальной жидкости.

Диагноз подагры ставят при наличии хотя бы одного из двух первых критериев, в сочетании как минимум с шестью из двенадцати признаков, перечисленных в 3-м критерии.

Основные цели лечения

1. Купирование острых приступов болезни;
2. Снижение содержания уратов в организме (менее 400 мкмоль/л);
3. Лечение хронического полиартрита;
4. Воздействие на внесуставную патологию.

Режим

1. На период острого артрита необходим покой и холод на область поражённого сустава.

2. Исключают приём ЛС, повышающих уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (в первую очередь – диуретиков, ацетилсалициловой кислоты).

Диета

1. Предусматривает снижение общего каллоража пищи.
2. Ограничивается белок – до 0,8–1 г/кг массы тела.

3. Исключаются те белковые продукты, которые содержат много пуринов: мясо, особенно молодых животных; внутренние органы; рыба; икра; дрожжи; какао; шоколад; бобовые; грибы; томаты; шпинат; щавель; алкогольные напитки. Мясо и рыба разрешаются не более 2 раз в неделю, и только в отварном виде: при отваривании до 50 % пуриновых веществ выделяются в бульон. Молоко и молочные продукты разрешаются в любом количестве: они не только не содержат пуринов, но и способствуют выведению их из организма. Разрешаются также яйца, грецкие орехи.

Купирование острого подагрического артрита

1. Полный покой и обильное щелочное питье (2,0–2,5 л/сут).
2. Индометацин – вначале 100 мг однократно, затем еще 2–3 раза по 75–100 мг; аркоксия – 120 мг однократно.
3. Напроксен – 750 мг однократно, затем по 250 мг каждые 8 ч.
4. Диклофенак натрия принимается в той же дозировке, что и индометацин.
5. Если на следующие сутки интенсивность болевого синдрома уменьшается, доза противовоспалительного препарата снижается до средне-терапевтической.

ГКС в виде системного применения назначают при высокой степени активности. Внутрисуставное введение ГКС является эффективным методом купирования острого подагрического артрита. Колхицин в настоящее время применяют реже, чем другие ЛС, из-за медленного развития эффекта и высокой частоты осложнений.

Противоподагрическая терапия (базисная, модифицирующая болезнь) направлена на:

- 1) профилактику рецидивов острого артрита;
- 2) снижение содержания мочевой кислоты в крови;
- 3) предупреждение дальнейшего формирования тофусов и их обратное развитие.

Все противоподагрические препараты делятся на две большие группы:

1. Урикодепрессоры (урикостатики) тормозят синтез мочевой кислоты путем ингибирования фермента ксантиноксида-

зы, превращающего гипоксантин в ксантин, а ксантин в мочевую кислоту.

2. **Урикозурики** повышают экскрецию мочевой кислоты, подавляя обратную реабсорбцию уратов почечными канальцами.

3. Урикодепрессоры

К препаратам I группы относится аллопуринол, который занимает лидирующее положение (рисунок 24).



Рисунок 24. Схема действия урикоостатических препаратов

Показанием к применению аллопуринола являются:

1. Выявление одного камня любого типа или более в почках, так как на 80 % они состоят из мочевой кислоты и имеют уратное ядро.

2. Гиперэкскреция мочевой кислоты (более 800 мг в сутки – без диеты и более 600 мг – на малопуриновой диете).

3. Поражение почек со снижением клиренса креатинина ниже 80 мл/мин (урикозурические агенты неэффективны в этом случае в обычных дозах, а ниже 30 мл/мин – неэффективны в любых дозах).

4. Тяжелая тофусная подагра, даже если клиренс креатинина выше 80 мл/мин.

5. Подагра, неконтролируемая урикозурическими агентами и колхицином, манифестирующая продленными атаками и/или неконтролируемой гиперурикемией.

6. Непереносимость урикозурических препаратов.

7. Выявление признаков подагрической нефропатии.

Начальная доза аллопуринола составляет 300 мг/сут. В случае неэффективности такой дозы ее увеличивают до 400–600 мг/сут, а при достижении клинического эффекта постепенно снижают. Поддерживающая доза определяется уровнем гиперурикемии и обычно составляет 100–300 мг/сут.

Целью терапии аллопуринолом является предупреждение образования и растворение имеющихся кристаллов моноурата натрия, это достигается поддержанием уровня мочевой кислоты сыворотки крови (< 360 мкмоль/л или 6 мг/дл). У больных хронической тофусной подагрой предпочтительно достижение более строгого целевого уровня (< 300 мкмоль/л или 5 мг/дл).

Урикозурические препараты (сульфинпиразон, пробенецид, бензбромарон, микронизированный фенофибрат, лозартан) имеют меньшее значение в терапии подагры, чем урикостатики. Их назначают при снижении экскреции мочевой кислоты, неэффективности аллопуринола. Их не следует назначать при высоком содержании мочевой кислоты в крови, а также при нефропатии даже с начальными проявлениями почечной недостаточности. Все урикозурические средства принимают с большим количеством жидкости, которую для профилактики нефролитиаза следует ощелачивать.

Побочные реакции проявляются желудочной и кишечной диспепсией, лейкопенией, аллергическими реакциями.

Комбинированные препараты

Возможно и сочетанное применение аллопуринола и этамида, особенно при смешанном типе гиперурикемии, но дозы обоих препаратов должны быть уменьшены. **Алломарон**, содержащий 100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона. Он применяется по 1 табл. в сут. Алломарон может быть препаратом выбора при подагре. Это обусловлено удобством использования препарата – всего 1 раз в сутки, а также весьма малым числом побочных дей-

ствий благодаря минимальной дозировке составляющих компонентов. Алломарон в меньшей степени повышает экскрецию мочевой кислоты в сравнении с «чистыми» урикозурическими средствами.

Из **физиотерапевтических процедур** в межприступный период делаются:

- 1) парафиновые или озокеритовые аппликации;
- 2) диадинамические токи;
- 3) ультразвук;
- 4) электрофорез лития.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика подагры может проводиться у лиц со стойкой гиперурикемией. Им рекомендуется соблюдение диеты, систематическая физическая нагрузка. У больных подагрой профилактические мероприятия должны быть направлены на предупреждение новых суставных атак. Необходимо соблюдение диетических рекомендаций, исключение голодания, применения диуретиков, постоянный прием поддерживающих доз (100–200 мг) аллопуринола.

ПРОГНОЗ

В целом прогноз при подагрическом артрите благоприятный, но в 20–50 % случаев развиваются уролитиаз, а причиной смерти 18–25 % больных подагрой служит ХПН.

ОСТЕОАРТРОЗ

Остеоартроз (ОА) – хроническое заболевание суставов различной этиологии, характеризующееся прогрессирующей дегенерацией суставного хряща, структурными изменениями субхондральной кости и сопутствующим реактивным синовитом.

ОА является наиболее распространенной формой суставной патологии, им болеет 20 % населения земного шара. По данным многоцентровых эпидемиологических исследований, распространение ОА среди населения бывшего СССР соответствовало 6,4 % и коррелирует с возрастом. По данным ревматологов Европы и США, на долю этого заболевания приходится до 69–70 % всех ревматических болезней. Частота встречаемости ОА в семьях больных в два раза выше, чем в популяции, причем риск развития ОА у лиц с врожденными дефектами опорно-двигательного аппарата повышен в 7,7 раза, у лиц с избыточным весом – в два раза.

Этиология (факторы, способствующие развитию ОА)

1. Хроническая микротравматизация хряща.
2. Возраст пациентов.
3. Ожирение.
4. Нагрузка на суставы.
5. Врожденные или приобретенные дефекты опорно-двигательного аппарата.
6. Наследственная предрасположенность (узелки Гебердена встречаются в 2 раза чаще у матерей и в 3 раза чаще у сестер больного ОА).

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза ОА лежат нарушения молекулярной структуры гиалинового хряща. Ключевая роль при этом отводится хондроцитам – высоко дифференцированным клеткам хрящевой ткани, которые по невыясненным до конца причинам при ОА начинают продуцировать «неполноценные» низкомолекулярные белки матрикса (межуточной ткани хряща), что снижает амортизационные свойства хряща. При прогрессировании ОА в резуль-

тате происходящих дегенеративных процессов хрящ размягчается, разрыхляется. В нем появляются трещины, простирающиеся до кости. Костные суставные поверхности, лишённые амортизации из-за деструкции хрящевой ткани, испытывают повышенную и неравномерную механическую нагрузку. В субхондральной кости появляются зоны динамической перегрузки, которые вызывают перераспределительные нарушения микроциркуляции. Это способствует возникновению субхондрального остеосклероза, кистовидной перестройки, изменению кривизны суставных поверхностей и образованию краевых костно-хрящевых разрастаний – остеофитов (рисунок 25).



Рисунок 25. Схема патогенеза ОА

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Хрящ из прочного, эластичного и голубого превращается в сухой, желтый, тусклый с шероховатой поверхностью. На ранней стадии ОА, в местах максимальной нагрузки образуются локальные зоны размягчения хряща. На более поздних стадиях происходит фрагментация, образуются вертикальные трещины в нем. Местами хрящ обызвествляется. Растрескивание хряща при-

водит к изъязвлению с обнажением подлежащей кости и отделением фрагментов, которые поступают в полость сустава в виде детрита. При истонченном хрящевом покрове распределение давления между суставными поверхностями становится неравномерным. Это ведет к локальным перегрузкам, нарастанию трения между суставными поверхностями (рисунок 26).

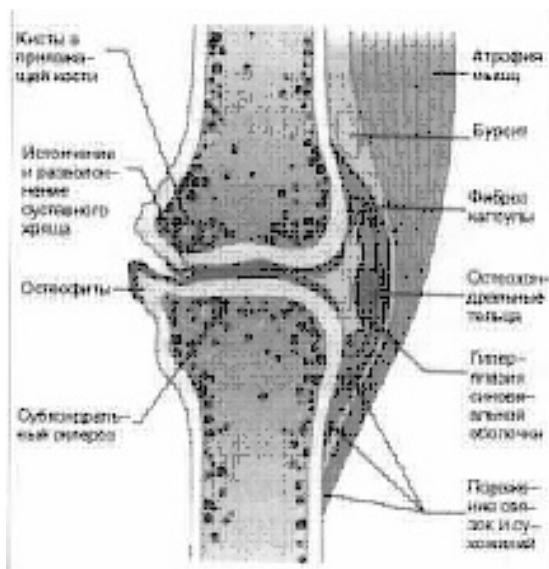


Рисунок 26. Схема патологических изменений при ОА

КЛАССИФИКАЦИЯ ОА

I. Клинические формы:

Первичный (идиопатический) ОА развивается в периферических суставах, наиболее часто в дистальных и проксимальных межфаланговых суставах кистей (с образованием узелков Гебердена и Бушара), 1-м запястнопястном, 1-м плюснефаланговым, тазобедренном и коленном суставах, межпозвоночных дисках и суставах позвоночника, особенно шейного и поясничного отделов.

В зависимости от распространенности процесса выделяют 2 формы первичного ОА:

А. Локальный – характеризуется поражением < 3 различных суставных групп (суставов кистей, стоп, коленного, тазобедренного суставов, ОА позвоночника);

Б. Генерализованный – характерно поражение 3-х и более суставов или группы суставов (проксимальные межфаланговые суставы оценивают как одну группу, а дистальные межфаланговые суставы – как другую).

Вторичный ОА развивается в результате травмы, врожденной дисплазии опорно-двигательного аппарата, эндокринных заболеваний (акромегалия, гиперпаратиреоз), метаболических нарушений (гемохроматоз, подагра) и других заболеваний костей и суставов (ревматоидный артрит, инфекционные артриты, асептические некрозы костей).

Рентгенологическая классификация (по Kellgren, 1957)

1. Изменения отсутствуют.
2. Сомнительные рентгенологические признаки.
3. Минимальные изменения:
 - небольшое сужение суставной щели,
 - единичные остеофиты.
4. Умеренные проявления:
 - умеренное сужение суставной щели,
 - множественные остеофиты.
5. Выраженные изменения:
 - суставная щель почти не прослеживается,
 - выявляются грубые остеофиты.

Степень функциональной недостаточности

0 – функция сохранена;

I – сохранена профессиональная способность;

II – утрачена профессиональная способность;

III – утрачена способность к самообслуживанию.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При ОА происходит поражение наиболее нагруженных суставов нижних конечностей – тазобедренного и коленного, I плюснефалангового сустава. На верхних конечностях наиболее часто поражаются дистальные и проксимальные межфаланговые

суставы. Боль, деформация и тугоподвижность сустава являются основными клиническими проявлениями ОА. Боль в суставе – наиболее частый и выраженный симптом при ОА, носит неоднородный характер. Причинами ее могут быть деструктивные процессы в хрящевых и субхондральных структурах, нарушения микроциркуляции, особенно при затруднении венозного кровотока в спонгиозной части кости, фиброз капсулы сустава, воспалительный процесс в мягких околосуставных тканях, спазм близлежащих мышц и реактивный синовит.

Характерен *механический ритм болей* – возникновение боли под влиянием дневной физической нагрузки и стихание за период ночного отдыха, что связано со снижением амортизационных способностей хряща и костных подхрящевых структур к нагрузкам. При этом происходит прогибание костных балок в сторону спонгиозной кости. Возможны непрерывные тупые ночные боли, связанные с венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления.

Кратковременная *«стартовая боль»* возникает после покоя и вскоре проходит на фоне двигательной активности. Стартовые боли обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит – фрагменты хрящевой и костной деструкции. При первых движениях в суставе детрит выталкивается в завороты суставной сумки, и боли значительно уменьшаются или прекращаются полностью. Прогрессирующий фиброз суставной капсулы ведет к сдавлению нервных окончаний, результатом чего являются боли при определенных движениях, связанные с растяжением капсулы. Возможна так называемая *«блокада сустава»* или *«застывший сустав»* – резко выраженный, быстро развивающийся болевой синдром вследствие появления «суставной мыши» – костного или хрящевого фрагмента с ущемлением его между суставными поверхностями или внедрением остеофита в мягкие околосуставные ткани. Интенсивность боли при этом лишает пациента возможности сделать малейшее движение в данном суставе. Рефлекторный спазм близлежащих мышц, а также развитие реактивного синовита вызывают постоянные боли.

В начальной стадии ОА наблюдается небольшая крепитация при движениях в суставах, постепенно переходящая в грубый хруст, тугоподвижность, быстрая утомляемость регионарных мышц. Реактивный синовит и воспалительный отек периартикулярных тканей усугубляют клиническую картину. При наличии синовита, помимо боли в суставе как при движении, так и в покое, характерны утренняя скованность, припухлость сустава, локальное повышение кожной температуры. С прогрессированием заболевания рецидивы синовита учащаются. Постепенно возникает и прогрессирует деформация суставов, которая происходит в основном за счет костного компонента, без участия мягких периартикулярных тканей. Обычно ОА развивается медленно и начинается как моно-арткулярное заболевание, но через некоторое время в патологический процесс включаются и другие суставы, чаще всего те, которые компенсаторно брали на себя повышенную механическую нагрузку, чтобы разгрузить первоначально заболевший сустав.

Клиническая картина ОА определяется конкретным суставом и группой суставов, вовлеченных в патологический процесс. Клинически значимыми и инвалидизирующими формами ОА являются гонартроз и коксартроз.

ОА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Наиболее частая и тяжелая форма ОА. Боли механического характера в области тазобедренного сустава, прихрамывание, боль возникает при ходьбе, стихает в покое и возобновляется после первых шагов. Постепенно нарастает ограничение подвижности сустава, нарушается внутренняя ротация, затем отведение и наружная ротация, позже приведение бедра и в последнюю очередь сгибание и разгибание бедра. При осмотре – болезненность при пальпации и перкуссии, в развернутой стадии атрофия мышц бедра и ягодиц. При полной потери подвижности в тазобедренном суставе боли затихают. Коксартроз приводит к изменению походки-сначала прихрамывание, затем к хромоте. При двустороннем поражении наблюдается «утиная походка».

Рентгенологические стадии ОА тазобедренных суставов (по Kellgren)

0 – изменений нет;

1–2 стадии:

- незначительное сужение суставной щели;
- слабовыраженный субхондральный остеосклероз;
- точечные кальцификаты в области наружного края вертлужной впадины (зачаток остеофитов);
- заострение краев ямки бедренной головки в области прикрепления круглой связки бедренной головки;

3–4 стадии:

- прогрессирующее сужение суставной щели;
- формирование различной формы и размеров остеофитов на краях суставных поверхностей вертлужной впадины, бедренной головки;
- углубление вертлужной впадины, протрузия;
- выраженный субхондральный остеосклероз;
- уменьшение в объеме и уплощение суставной поверхности бедренной головки на фоне выраженной кистовидной перестройки костной ткани;
- асептический некроз бедренной головки;
- подвывихи бедренной кости чаще вверх и латерально, реже вверх и медиально;
- уплотнение костной ткани и укорочение шейки бедренной кости.

Классификационные критерии коксартроза (Althman R.D., 1985) Клинические

1. Боль в тазобедренном суставе и

2а. Внутренняя ротация $< 15^\circ$;

2б. СОЭ < 15 мм/ч (или сгибание тазобедренного сустава более 115°)

или

3а. Внутренняя ротация $< 15^\circ$;

3б. Боль при внутренней ротации;

3в. Утренняя скованность < 60 мин;

3г. Возраст > 50 лет.

Клинические и рентгенологические симптомы:

1. Боль в тазобедренном суставе и, по меньшей мере, два из трех следующих признаков:

2а. СОЭ < 20 мм/час;

2б. Рентгенологические остеофиты (головка и вертлужная впадина);

2в. Рентгенологическое сужение суставной щели (вверху, латерально и/или медиально).

ОА КОЛЕННОГО СУСТАВА

Боль механического характера при ходьбе, особенно по лестнице, долгом стоянии на ногах, ночью, проходит в покое. Боли локализуются в передней или внутренней частях сустава и могут иррадиировать в голень. В начальном периоде ограничено сгибание, в дальнейшем ограничение сгибания медленно увеличивается, но никогда не достигает высокой степени. В дальнейшем ограничивается разгибание. При пальпации определяется болезненность, интраартикулярный хруст. Постепенно развиваются деформации сустава за счет костных разрастаний.

Рентгенография ОА коленных суставов (рисунок 27)

0 – изменений нет;

1–2 стадии:

- вытягивание и заострение краев межмышцелкового возвышения большеберцовой кости (в месте прикрепления крестообразной связки);
- небольшое сужение суставной щели (чаще в медиальном отделе сустава);
- заострение краев суставных поверхностей мыщелков бедренной и большеберцовой кости;

3–4 стадии:

- нарастает сужение суставной щели;
- развивается субхондральный остеосклероз в наиболее нагруженной части сустава;
- появляются множественные крупные остеофиты на боковых, передних и задних краях суставных поверхностей;

- суставные поверхности бедренной и большеберцовой кости уплощаются, становятся неровными и теряют свою анатомо-функциональную дифференциацию;
- могут обнаруживаться обызвествленные хондромы;



Рисунок 27. ОА коленного сустава.
IV рентгенологическая стадия (по Kellgren)

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ГОНАРТРОЗА (Althman R.D., 1985)

Клинические

1. Боли в коленном суставе.
- 2а. Крепитация в течение большинства дней предшествовавшего месяца и
 - 2б. утренняя скованность ≤ 30 минут и
 - 2в. возраст ≥ 38 лет;
 или
 - 3а. Крепитация и
 - 3б. утренняя скованность ≤ 30 мин,
 - 3в. костные разрастания;
 или
 - 4а. Отсутствие крепитации и
 - 4б. костные разрастания.

Клинические и рентгенологические симптомы:

1. Боль в коленном суставе в течение предшествующего месяца, чаще всего днем.

2. Остеофиты

или

3а. Типичная для артроза синовиальная жидкость (светлая, вязкая, число клеток менее 2000/мл); если нет сведений о синовиальной жидкости, учитывается возраст старше 40 лет и

3б. утренняя скованность ≤ 30 мин;

3в. крепитация при активных движениях.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОА КИСТЕЙ (Althman R.D., 1985) (рисунки 28–29)

1. Боль продолжительная или скованность.

2. Костные разрастания 2 и более из 10 оцениваемых суставов (II и III дистальные межфаланговые суставы; II и III проксимальные межфаланговые суставы; запястно-пястный сустав на обеих кистях).

3. Менее 2-х припухших пястнофаланговых суставов.

4а. Костные разрастания, включающие два или более дистальных межфаланговых сустава, либо

4б. Деформация одного или нескольких суставов (II и III дистальные межфаланговые суставы; II и III проксимальные межфаланговые суставы; запястно-пястный сустав на обеих кистях).



Рисунок 28. Характерные изменения суставов кистей при ОА



Рисунок 29. Множественные остеофиты. В разной степени выраженности сужение суставных щелей. Множественные кисты со склеротическим ободком. Субхондральный остеосклероз 2-го проксимального и 3-го дистального межфаланговых суставов

ЛЕЧЕНИЕ

Терапевтическая тактика при ОА состоит из трех компонентов:

1. Механическая разгрузка пораженных суставов;
2. Купирование синовита;
3. Предотвращение прогрессирования заболевания.

Немедикаментозные методы лечения

На первой стадии лечения ОА применяются немедикаментозные способы воздействия – разгрузка пораженных суставов с помощью разнообразных ортопедических приспособлений, лечебная гимнастика. Механическая разгрузка сустава является определяющим фактором, как в уменьшении болевого синдрома, так и в лечении ОА в целом. Сюда входят рекомендации по исключению длительного пребывания в фиксированной позе, долгого стояния на ногах, длительной ходьбы, повторяющихся стереотипных движений, переноса больших тяжестей, ведущих к механической перегрузке определенных зон суставов. В далеко зашедших стадиях заболевания пациенту полезно ходить с тростью, костылями. При выраженных болях в фазу обострения может быть назначен полупостельный режим.

Снижение повышенной массы тела.

Медикаментозное лечение

Применяются в лечении ОА две группы препаратов:

1. Симптоматические препараты быстрого действия.
2. Симптоматические препараты медленного действия.

Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)

Применяют парацетамол, он показан при умеренных болях без признаков воспаления в дозе 2,0 гр/сут. В указанной дозе доказана безопасность применения парацетамола при ОА в течение 2-х лет^А. НПВП показаны при ОА в случае неэффективности парацетамола:

- преимущества какого-либо НПВП не выявлено^А, но надо учитывать конкретный клинический случай;
- индометацин отрицательно влияет на метаболизм суставного хряща при ОА;
- НПВП при ОА применяют только в период усиления болей.

Различные НПВП не различаются по своей эффективности (уровень доказательности А)

Основным фактором, ограничивающим использование НПВП, являются побочные эффекты со стороны ЖКТ и ССС, которые в большей или меньшей степени характерны для всех представителей данной группы.

По влиянию на матрикс хряща НПВП неоднородны:

- ингибирующие (индометацин, напроксен, ибупрофен, нимесулид);
- нейтральные (пироксикам, набуметон);
- стимулирующие (тенидап, ацеклофенак).

Применение НПВП позволяет добиться значимого уменьшения боли, улучшения функционального статуса и показателей качества жизни у больных ОА.

Длительный непрерывный прием с НПВП позволяет лучше контролировать симптомы ОА, чем прерывистый прием^А

Способы применения НПВП

- Эффективность НПВП при пероральном приеме, в/м введении и использовании ректальных свечей не различается^В. Использование НПВП в виде ректальных свечей не снижает риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ^В.

- Локальные формы НПВП в виде ректальных свечей являются эффективным самостоятельным симптоматическим средством при ОА коленных и мелких суставов кистей^А.
- Локальные формы НПВП могут быть использованы у пациентов с высоким риском осложнений при наличии ограничений в отношении системного применения этих лекарств^А (рисунок 30).



Рисунок 30. Алгоритм выбора НПВП

На фоне длительного приема НПВП не реже, чем 1 раз в 3 месяца следует контролировать общий (гемоглобин) и биохимический анализы крови (АЛТ). При каждом визите следует оценивать состояние больного, а также определять АД. Необходимо назначить ЭГДС и суточное мониторирование АД через 1–3 месяца после начала приема НПВП всем больным, имеющим ЖКТ и ССС факторы риска.

У больных с выраженными изменениями суставного хряща, частыми обострениями синовита применяют **гидроксихлорохин** 200 мг/сут.

Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA)

К средствам, модифицирующим течение ОА, относятся препараты:

1. Глюкозамин сульфат.
2. Диациреин.
3. Авокадоа/соя (пискледин).
4. Гиалуриновая кислота.
5. Артра (хондроитин сульфат + глюкозамин гидрохлорид).
6. Терафлекс (хондроитин сульфат + глюкозамин гидрохлорид).
7. Кондра нова (хондроитин сульфат + глюкозамин сульфат).

В основе действия их лежат:

- активация анаболических процессов в матриксе хряща;
- подавление активности лизосомальных ферментов;
- стимуляция синтетических функций хондроцитов.

Хондроитин сульфат (ХС) – применяют по 750 мг 2 раза в сутки первые 3 недели, затем по 500 мг внутрь 2 раза/сутки – 6 месяцев.

Хондролон (хондроитин сульфат) применяют внутрь, внутримышечно. Внутрь: взрослым – по 0,75 г 2 раза в сутки в течение первых 3 нед., затем – по 0,5 г 2 раза в день. Капсулы принимают, запивая небольшим количеством воды. Внутримышечно по 0,1 г через день, при хорошей переносимости дозу увеличивают, начиная с 4 введения, до 0,2 г. Курс лечения – 25–35 инъекций. Повторный курс – через 6 мес.

Глюкозамин – препарат III поколения применяется внутрь по 1500 мг однократно, или в/м 2–3 раза в неделю, общий курс 4–12 недель, курсы повторяют 2–3 раза в год.

Терафлекс: входят две активные субстанции – глюкозамина гидрохлорид 500 мг и хондроитин сульфат натрия 400 мг, первые три недели по 1 капсуле 3 раза в сутки, в последующем – по 1 капсуле 2 раза в сутки. Минимальный курс лечения составляет 3 месяца, оптимальный – 6 месяцев. Очередные курсы лечения проводятся каждые 6 месяцев.

Терафлекс адванс содержит: глюкозамина сульфат – 250 мг, хондроитин сульфат натрия – 200 мг, ибупрофен – 100 мг. Назначают взрослым по 2 капсулы 3 раза в сутки, после приема пищи, в течение 1 месяца, далее переходят на терафлекс по 1 капсуле 3 раза в день 3 недели, далее по 1 капсуле 2 раза в день на 3–6 месяцев. Капсулы принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды.

Артродарин (диацереин) обладает анальгетическим, противовоспалительным действием у больных ОА суставов кистей и сохраняет эффект в течение 2–3 месяцев после прекращения лечения. Применение препарата позволяет снизить дозу применяемых НПВП, а в некоторых случаях полностью отказаться от них. Препарат принимают внутрь, после еды. Капсулы необходимо проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой, по 50 мг 2 раза/сут (утром и вечером). Непрерывно длительно или курсами (не менее 4 месяцев).

К болезнью-модифицирующим препаратам для лечения ОА также относится **пиаскледин** (неомыляемые соединения из бобов сои и авокадо – ASU). Согласно Европейским рекомендациям по лечению ОА, неомыляемые соединения бобов сои и авокадо замедляют темпы прогрессирования заболевания и способствуют сохранению функциональной способности опорно-двигательного аппарата. Препарат назначают внутрь по 1 капс./сут. Капсулы следует принимать во время приема пищи, запивая 250 мл воды. Курс лечения до 6 мес.

Локальная стероидная терапия

Внутрисуставное введение ГКС при ОА показано только при воспалении. При ОА ГКС вводят только в коленные суставы.

Применяют:

- триамциалон (20–40 мг);
- метилпреднизолон (20–40 мг);
- бетаметазон (2–4 мг).

Частоту введения не следует превышать более 2–3 раз в год.

При гонартрозах используют внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты – **остенил**, который содержит особую фракцию гиалуроната натрия (гиалуронат-гиалуроновая кислота в виде натриевой соли) высокой очистки, заполненный шприц – 20 мг/ 2,0 мл в стерильной упаковке в пораженный сустав один раз в неделю в течение 3–5 недель. Одновременно можно лечить несколько суставов.

Нолтрекс – материал-биополимер водосодержащий с ионами серебра «Аргиформ», полностью синтетический материал для эндопротезирования синовиальной жидкости сустава. Не со-

держит ингредиентов животного происхождения. Нолтрекс восстанавливает вязкость синовиальной жидкости в суставах, пораженных остеоартрозом. В результате этого уменьшаются боли и улучшается подвижность сустава. Нолтрекс сохраняется в суставе до 24 месяцев и при этом не вызывает никаких нежелательных реакций. Нолтрекс вводят в коленный сустав от 3 до 5 раз, интервал между инъекциями – 1 неделя, возможно одновременное лечение препаратом нолтрекс нескольких суставов.

Реабилитационные мероприятия

Широко применяются для восстановительного лечения ОА физиотерапевтические методы: ультрафиолетовое облучение, электрические токи, переменные магнитные поля, электрофорез и фонофорез лекарственных средств на суставы. При пролиферативных явлениях, вазотрофических расстройствах и контрактурах показаны тепловые процедуры, включая аппликации парафина, озокерита, иловой и торфяной грязи. При отсутствии синовиита эффективны морские, радоновые, сульфидные, бишофитные и йодобромные ванны. Для укрепления мышц рекомендуется применение электромиостимуляции. При выполнении лечебного массажа больным ОА следует избегать механического раздражения суставной капсулы, обращая особое внимание на работу с прилегающими к суставу мышцами. Лечебная физкультура преследует те же цели, что и массаж, и осуществляется по принципу: легкая динамическая нагрузка при полной статической разгрузке.

Хирургическое лечение

При выраженном длительном болевом синдроме, не купируемом традиционными средствами, а также при значительных нарушениях функции сустава применяется хирургическое лечение чаще всего на коленных и тазобедренных суставах. Кардинальной операцией является эндопротезирование сустава. Хорошо зарекомендовали себя эндопротезы, в которых узел скольжения состоит из пары металл-полиэтилен и аналоговые суставы (преображая КТ снимки в имплантаты, размер и форма которых полностью соответствуют структуре настоящего сустава).

Нефармакологические методы включают обучение больных и физические методы воздействия. Применение образовательных

программ для больных позволяет усилить действие лекарственных средств. Физические упражнения при ОА способствуют снижению боли и сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на веловипеде, плавание, прогулки. Бег и подъем по лестнице нежелательны. При ОА с поражением коленных суставов используют упражнения для укрепления силы четырехглавой мышцы бедра, что приводит к достоверному уменьшению боли^А. Лечебную физкультуру проводят без статических нагрузок (сидя, лежа, в бассейне) – она не должна вызывать болей в суставах.

ПРОФИЛАКТИКА

Предупреждение прогрессирования ОА

1. Молодые люди с распознанными врожденными дефектами со стороны нагрузочных суставов (дисплазиями) должны быть информированы о необходимости ограничения физических стрессов, специального подбора видов спорта, рациональном трудоустройстве.

2. При распознанном семейном узелковом ОА (появление геберденовских узелков у ряда членов семьи, преимущественно женского пола) необходимо выбрать профессию для детей без большой нагрузки на кисти. Противопоказаны монотонный физический труд, длительное вынужденное положение тела.

3. Снижение массы тела (уменьшение индекса массы тела на 2 кг/м^2 на 50 % снижает риск развития ОА коленных суставов^В).

4. Ограничение подъема тяжестей, а также движений, связанных с частым сгибанием ног в коленных суставах (для уменьшения риска развития ОА этой локализации^В), и подъемов по лестнице (для предотвращения ОА тазобедренных суставов^В).

ПРОГНОЗ

Прогноз в отношении жизни благоприятный. Тем не менее, ОА во многих странах занимает одно из первых мест среди причин, приводящих к инвалидности, что определяет высокую социальную значимость заболевания. Смертность после операций по поводу ОА составляет 1 %.

ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз – заболевание, характеризующееся потерей костной массы и нарушением микроархитектуры костной ткани, последствиями которых является повышенная хрупкость костей и увеличение риска переломов. (World Health Organization; WHO, 1994).

Распространенность заболевания продолжает расти вследствие старения населения, так как остеопороз развивается в основном у людей старшего возраста.

При остеопорозе (ОП) происходит снижение содержания **протеина и кальция**, что вызывает снижение плотности кости.

ОП отнесен к **5 важнейшим проблемам патологии человека** (среди прочих – ИМ, инсульт, онкологическая патология, случаи внезапной смерти).

Факторы риска ОП немодифицируемые

1. Женский пол.
2. Возраст > 65 лет.
3. Белая раса (европейцы).
4. Семейный анамнез/патологические переломы близких родственников (мать, отец, сестры).
5. Предшествующие переломы.
6. Гипогонадизм у мужчин и женщин.
7. Ранняя менопауза (в том числе хирургическая).
8. Прием глюкокортикоидов.
9. Длительная иммобилизация.

Факторы риска ОП модифицируемые

1. Низкая физическая активность.
2. Курение.
3. Недостаток потребления кальция.
4. Дефицит витамина Д.
5. Склонность к падениям.
6. Злоупотребление алкоголем.
7. Низкий индекс массы тела (ИМТ).

Факторы, предрасполагающие к развитию ОП

Заболевания

- **Нарушение менструального статуса** (длительная вторичная аменорея, преждевременная менопауза – до 45 лет, позднее начало менструаций).
- **Эндокринные болезни** (первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет, синдром Кушинга, болезнь Аддисона, первичный гипогонадизм, гиперпролактинемия).
- **Болезни крови** (множественная миелома, системный мастоцитоз, лимфома, лейкоз, пернициозная анемия).
- **Воспалительные ревматические заболевания** (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, полимиозит/дерматомиозит, системная красная волчанка).
- **Заболевания ЖКТ** (нарушение всасывания, вызванное желудочно-кишечными заболеваниями, болезнь Крона, хронические заболевания печени).
- **Хронические обструктивные заболевания легких.**
- **Хронические неврологические заболевания.**
- **Застойная сердечная недостаточность.**
- **Хроническая почечная недостаточность.**
- **Состояние после пересадки органов.**

Лекарственные препараты:

- глюкокортикоиды (≥ 5 мг/сут преднизолона более 3 мес.);
- тиреотропные препараты (тироксин);
- антикоагулянты (непрямые, прямые);
- агонисты и антагонисты гонадотропина;
- противосудорожные препараты (фенитоин);
- фосфатосвязывающие антациды.

ПАТОГЕНЕЗ

Костная ткань – особый вид соединительной ткани. Клеточными элементами ее являются остеобласты, остеоциты и остеокласты (ОК). **Остеобласты (ОБ) и остеоциты** участвуют в образовании межклеточного вещества, а **ОК** резорбируют обызвествленный хрящ и межклеточное вещество костной ткани в

процессе развития и перестройки кости. Костная ткань скелета человека практически полностью перестраивается каждые 10 лет. При ОП развивается значительное уменьшение содержания минеральных веществ, кальцифицирующий матрикс кости реабсорбируется быстрее, чем образуется, т.е. анатомический объем кости не меняется, а происходит истончение трабекул и их исчезновение в определенных участках, уменьшается соотношение между костью и содержанием минеральных веществ в единице органического матрикса без изменения химической структуры минералов. Реконструкция костной ткани (ее образование и резорбция) – процесс непрерывный и любое сочетание сдвигов в скорости образования и резорбции кости вызывает уменьшение костной массы. ОБ со временем все хуже заполняют полости резорбции, созданные ОК, поэтому плотность трабекулярных единиц, а соответственно и самих трабекул, постоянно снижается. Напротив, медиаторами быстрого уменьшения костной массы после наступления менопаузы считают **ОК**. При снижении концентрации эстрогенов ОК становятся гиперактивными и проникают слишком глубоко в трабекулы, вызывая их перфорацию.

Было выделено два белка, входящих в число важнейших компонентов, контролирующих резорбцию кости в физиологических и патологических условиях. Один из них, получивший название лиганда OPG (RANKL), является ключевым фактором активации ОК. Другой, обозначаемый RANK, представляет собой рецептор ОК, активация которого после связывания с RANKL стимулирует резорбирующую активность этих клеток. RANKL является ключевым фактором активации ОК.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

1. Уменьшение общей площади костной ткани;
2. В губчатом веществе нормальные костные пластинки истончаются и перфорируются;
3. Трабекулы, истончаясь, рассасываются, расстояния между ними увеличиваются, что приводит к расширению костномозгового пространства;

4. В губчатой кости невозможно достаточное созидание новой кости во время костной перестройки, так как отсутствуют ростковые поверхности, поэтому остеопороз более выражен в местах больших масс губчатого вещества (позвонках, шейке бедра, дистальном отделе лучевой кости) (рисунок 31).

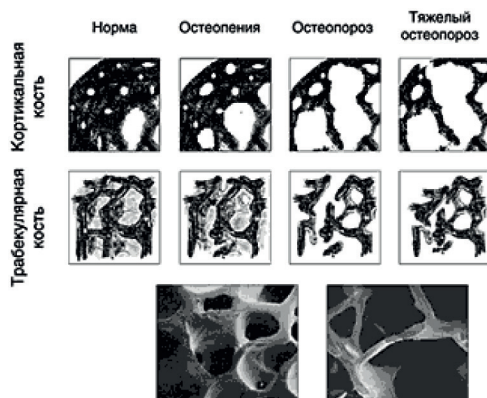


Рисунок 31. Схема развития ОП

КЛАССИФИКАЦИЯ ОП

I. Первичный ОП

- Постменопаузальный (климактерический, пресенильный).
- Старческий.
- Ювенильный идиопатический.
- Идиопатический (среднего возраста).

Выделяют две основные формы первичного ОП: тип I и тип II

ОП типа I (с высоким костным метаболизмом) встречается у 5–20 % женщин, наиболее часто в возрасте 50–75 лет. Его развитие связывают со снижением синтеза эстрогенов в период менопаузы.

ОП типа II (с низким костным обменом), или сенильный остеопороз, связан с нарушением координации процессов резорбции и формирования костной ткани, развивается с одинаковой частотой у женщин и у мужчин. Таким образом, у пожилых

женщин одновременно может иметь место и постменопаузальный, и сенильный ОП.

II. Вторичный

- Заболевания эндокринной системы.
- Ревматические заболевания.
- Заболевания органов пищеварения.
- Заболевания почек.
- Заболевания крови.
- Генетический.
- Медикаментозный (как осложнение лекарственной терапии).
- Иммобилизация.

Классификация ОП по Н. Broll

По клинике:

- 1) бессимптомная стадия;
- 2) манифестная стадия с наличием переломов.

По степени тяжести:

- 1) уменьшение содержания костной массы, но без переломов;
- 2) дальнейшее снижение минерализации костей (может возникнуть перелом);
- 3) появление инициальных переломов позвонков;
- 4) 4 и более перелома позвонков.

КЛИНИКА

ОП медленно развивается, и длительное время протекает бессимптомно. При сборе анамнеза у пациента выявляют уменьшение роста, стала «круглой спина», изменилась фигура, наличие эпизодов болей в спине, связанных либо с неловким движением, либо поднятием тяжести, утомляемость после вынужденного пребывания в одном положении или ходьбе. Обычно наличие остеопороза становится очевидным только после развития переломов костей. Наиболее характерные формы остеопоретических переломов – компрессионные переломы позвоночника, переломы дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости (перелом шейки бедра), которые обычно возникают после минимальной травмы.

Компрессионные переломы тел позвонков проявляются типичными изменениями осанки больного:

1. Уменьшение роста на 3–4 см свидетельствует о наличии не менее 2 переломов тел позвонков.
2. Усиление физиологического грудного кифоза.
3. Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника.
4. Образование кожных складок на боковых поверхностях туловища.
5. Выступающий живот.

Больные жалуются на постоянные боли в спине, усиливающиеся даже при незначительных статических нагрузках, длительном пребывании в одном положении. Эти боли могут уменьшаться после отдыха в положении лежа. Уменьшение размаха рук больше роста на 3 см. Уменьшение расстояния между ребрами и гребнями подвздошных костей. При прогрессировании заболевания может отмечаться перкуSSIONная боль в позвоночнике, неустойчивая или «утиная» походка, ограничение подвижности, а также возникновение новых переломов даже при падении с незначительной высоты.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика

1. Оценка костеобразования: определение уровня костной щелочной фосфатазы, остеокальцина.

2. Оценка резорбции костной ткани: определение С-терминального пептида, оксипролина.

Рентгенография скелета является обязательным этапом обследования больных, у которых подозревается первичный системный ОП.

Рентгенологически остеопороз (рисунок 32) проявляется двумя вариантами:

- **Пятнистый** – имеет вид единичных или множественных густо расположенных участков просветления трабекулярной костной ткани.
- **Равномерный, диффузный** – рисунок кости становится значительно прозрачным, костно-мозговой канал расши-

руется, корковое вещество истончается. Оценка выраженности ОП на основании анализа рентгенограмм весьма недостоверна.

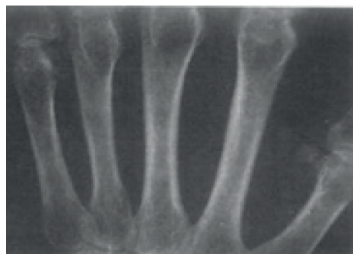


Рисунок 32. Остеопороз костей кисти

Костная денситометрия – определение минеральной плотности костей (МПКТ) с использованием рентгенологического или ультразвукового оборудования, методика, позволяющая точно и количественно оценивать минеральное содержание и МПКТ («количество» кости) – **основной метод диагностики ОП.**

Результаты исследования оценивают по Z-критерию в процентах от полового и возрастного норматива или в величинах стандартного отклонения (SD) от среднетеоретической нормы. Одновременно рассчитывают T-критерий в процентах от пиковой костной массы у лиц соответствующего пола в величинах стандартного отклонения (SD). По рекомендациям экспертов ВОЗ T-критерий является основополагающим для оценки выраженности процесса.

Приняты следующие значения T-шкалы, характеризующие отклонения минеральной плотности костей (МПК) по сравнению с нормой (МПК здорового, молодого человека).

- Нормальная плотность костей – $T = -1$.
- Остеопения – T варьирует от $-1,0$ до $-2,5$.
- Остеопороз – $T = -2,5$ и ниже.
- Выраженный (осложнённый) остеопороз, когда $T = -2,5$ + наличие в анамнезе переломов, вызванных остеопорозом.

Показания для проведения денситометрии

1. Наличие 1 или нескольких патологических переломов костей скелета.

2. Выявление нескольких факторов риска остеопороза.
3. Пациенты старше 60 лет.
4. Женщины в постменопаузальном периоде (с периодичностью 1 раз в 2 года).
5. Длительный прием кортикостероидов, иммунодепрессантов, прямых антикоагулянтов.
6. Мониторинг при проведении остеотропной терапии.
7. Хроническая лучевая болезнь.

Для ранней диагностики ОП и оценки эффективности антиостеопоретической терапии определение МПКТ позвоночника предпочтительней, чем других участков скелета. У лиц старше 65 лет для диагностики ОП следует ориентироваться на МПКТ проксимального отдела бедра.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ОП до настоящего времени остается сложной задачей.

Основной целью является:

1. Замедление или прекращение дальнейшей потери костной массы.
2. Предотвращение переломов костей (ношение корсетов, использование костылей, уменьшение риска падений).
3. Восстановление кальциевого ремоделирования посредством лекарственной терапии.
4. Восстановление двигательной активности и улучшение качества жизни.

Основополагающим является **патогенетический принцип лечения ОП**. В настоящее время применяют препараты, способные уменьшить риск развития переломов, как *за счет увеличения костной массы, так и за счет улучшения качества кости* (рисунки 33–34).

Патогенетические препараты

I. Препараты, способные угнетать костную резорбцию:

1. Бисфосфонаты.
2. Эстрогены и эстроген-гестагенные препараты.
3. Кальцитонины (природный, синтетический).

II. Препараты, способные стимулировать костеобразование:

1. Фторпроизводные.
2. Анаболические стероиды (Ретаболил).
3. Гормон роста.

III. Препараты, с действием на оба процесса костного ремоделирования:

1. Препараты, содержащие кальций и витамин D.
2. Активные метаболиты витамина D.
3. Иприфлавон.
4. Оссеин-гидроксиапатитный комплекс.

Наиболее эффективными антиостеопоретическими препаратами, несомненно, являются **бисфосфонаты**. Согласно международным рекомендациям, применение бисфосфонатов показано женщинам с ОП (Т-индекс < 2,5) без предшествующих переломов и женщинам с остеопенией (Т-индекс < 1) с предшествующими переломами, а также при ОП у мужчин и глюкокортикоидном ОП.

Кальцитонин лосося рекомендуется при противопоказаниях к назначению бисфосфонатов:

- увеличивает МПКТ позвоночника и бедренной кости;
- влияние на риск переломов не доказано;
- оказывает анальгетический эффект;
- рекомендуемая доза 200 ЕД интраназально, длительность лечения не ограничена.

Деносумаб – первый и единственный препарат для лечения ОП, селективно связывающий лиганд RANK-регулятор образования остеокластов. Блокируя активность лиганда RANK, деносумаб снижает скорость разрушения костной ткани и способствует повышению минеральной плотности кости. Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное АТ и применяется для лечения постменопаузального ОП у женщин с повышенным риском переломов костей. Препарат применяют 1 под/к инъекция 60 мг препарата 1 раз каждые 6 месяцев, которая вводится в бедро, живот или наружную поверхность плеча. На фоне этой терапии пациенты как дополнение должны получать препараты и пищевые добавки, содержащие кальций и витамин D.



Рисунок 33. Остеопороз: алгоритм обследования и лечения женщин 50–75 лет



Рисунок 34. Остеопороз: алгоритм обследования и лечения женщин > 75 лет

Кальций и витамин D:

- рекомендуются в качестве профилактики всем больным, принимающим ГК, а также на фоне лечения бисфосфонатами и кальцитонином;
- стабилизируют или замедляют скорость снижения МПКТ позвоночника;

- используются **только в качестве дополнительной терапии** для усиления действия бисфосфонатов;
- рекомендуемая суточная доза витамина D составляет 800 МЕ^A, а элементарного кальция – 1000–1500 мг;
- длительность лечения не ограничена.

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

I. Форма

- Остеопороз первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатический).
- Остеопороз вторичный (указывается возможная причина).

II. Наличие или отсутствие переломов костей (их локализация).

III. Указывается снижение минеральной плотности кости по T-критерию, по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в области скелета с наилучшими значениями.

IV. Характер течения заболевания:

- Положительная динамика.
- Стабилизация.
- Прогрессирование.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

1. Положительная динамика устанавливается при выявлении прироста МПК более чем 2–3 % за год при отсутствии переломов.

2. Стабильным можно считать состояние, когда нет новых переломов костей, но не выявляется прирост МПК или ее снижение.

3. Прогрессирование определяется при возникновении новых переломов за период лечения и/или при снижении МПК более чем на 3 % в год.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная:

1. Показана детям и подросткам для формирования оптимальной пиковой костной массы, контроль за адекватным потреблением кальция с раннего детства.

2. Обеспечение организма кальцием во время беременности и родов у женщин, в постменопаузе.

3. Достаточное пребывание пожилых людей на солнце.

4. Активный образ жизни.

5. Занятия на протяжении всей жизни физкультурой с умеренной нагрузкой.

6. Максимальное снижение потребления алкоголя, курения, потребление большого количества кофе, увлечение несбалансированными диетами, голоданием.

Вторичная профилактика необходима всем женщинам в постменопаузе, пожилым и старым людям, а также лицам, получающим препараты или имеющим хронические заболевания, провоцирующие потерю костной массы. Профилактика ОП должна быть комплексной и включать сбалансированное питание, физические упражнения, устранение факторов риска, в первую очередь, отказ от курения, прием препаратов кальция и витамина D.

ПРОГНОЗ

Пациенты с переломами бедра в возрасте старше 45 лет составляют значительную часть стационарных больных, превосходя в этом отношении другие распространенные заболевания у женщин, такие как рак молочной железы и сахарный диабет. Переломы бедра – причина смерти у 2,8 % людей среднего возраста, а 14–36 % лиц пожилого возраста после этих переломов умирают в течение первого года.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ СУСТАВНОГО СИНДРОМА

Суставным синдромом принято обозначать клинический симптомокомплекс, обусловленный поражением анатомических структур суставов при разнообразных заболеваниях и патологических процессах.

Клинические проявления поражения суставов неспецифичны и характеризуются:

- болями;
- местными признаками воспаления (припухлость, местная гиперемия и гипертермия);
- нарушением функции;
- деформациями.

Эти симптомы могут наблюдаться в различных сочетаниях в зависимости от характера поражения суставов, активности патологического процесса и стадии заболевания. Число заболеваний, при которых может встречаться суставной синдром в различных проявлениях чрезвычайно велико (до 200 заболеваний и синдромов). В одних случаях поражение суставов является ведущим в клинической картине заболевания и определяет медико-социальный прогноз. В других случаях суставной синдром является одним из проявлений некоторых заболеваний, маскируя их и затрудняя диагностику.

Дифференциальная диагностика при артралгии

Самая вероятная причина

- Остеоартроз.
- Реактивный полиартрит.

Наиболее опасные заболевания

1. Коллагенозы:

- ревматоидный артрит;
- системная красная волчанка;
- системная склеродермия;
- дерматомиозит;
- острая ревматическая лихорадка.

2. Злокачественные новообразования:

- рак легкого;
- лейкозы;

3. Инфекции:

- инфекционный эндокардит;
- ВИЧ-инфекция;
- туберкулез;
- бруцеллез;
- артрит гонококковый;
- артрит стафилококковый.

Программа дифференциальной диагностики

Проводится по этапам:

I этап – выяснение характера поражения опорно-двигательного аппарата (поражен сустав или периартикулярные ткани).

II этап – выяснение характера суставного синдрома.

III этап – анализ рутинного лабораторного исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи).

IV этап – обнаружение системных и висцеральных проявлений.

V этап – анализ рентгенограмм кистей с лучезапястными суставами, стоп и коленных суставов, крестцово-подвздошных сочленений и трубчатых костей.

На начальном этапе диагностического поиска необходимо убедиться в том, что имеющаяся симптоматика связана именно с суставной патологией, т. е. верифицировать поражение сустава. В большинстве случаев поражения околосуставных тканей представляют собой самостоятельные заболевания дегенеративного или воспалительного характера. Эти заболевания составляют наиболее распространенную группу поражений опорно-двигательного аппарата (до 8 %), особенно у женщин в возрасте 30–50 лет, занимающихся физическим трудом. Дифференциальный диагноз артритов и периартритов базируется в основном на клинической симптоматике, отсутствии рентгенологических признаков артрита или ОА, а также лабораторных признаков воспаления. В отличие от артритов периартриты характеризуются болями только при определенных движениях, болезненными точками, ограниченной

припухлостью, отсутствием местных признаков воспаления (гиперемия, местная гипертермия), ограничения пассивных движений (активные движения ограничиваются избирательно).

В процессе диагностического поиска практически важным является оценка течения и темпов развития суставного синдрома, который условно может быть квалифицирован как: острый (до 3 мес.), подострый (до 6 мес.), затяжной (9 мес.) и хронический (свыше 9 мес.).

Практически дифференциальная диагностика при суставном синдроме проводится в рамках острого (подострого) или хронического артрита (таблица 17).

Для одних заболеваний типично острое воспаление суставов (*острый подагрический артрит, ревматический полиартрит, реактивный*) с полным обратным развитием симптомов, в то время как при других суставной синдром характеризуется длительно текущим, прогрессирующим артритом (*РА, ОА*).

Таблица 17 – Причины острого моноартрита

Частые причины	Возможные причины	Редкие причины
Микрокристаллические артриты (монурат натрия, пирофосфат кальция, гидроксипатиты, оксалаты кальция)	Реактивные артриты	Синдром Бехчета
Травма	Саркаидоз	Средиземноморская лихорадка
Гемартроз	Ювенильные артриты	Интермиттирующий гидроартроз
Гемартроз	Ревматоидный артрит	Вилонодулярный синовит
Септический артрит	Псориатический артрит	Возвратный полихондрит
Остеоартроз	Гемоглобинопатии	Синовиома
Остеомиелит	Злокачественные опухоли кости (остеосаркомы)	Синдром Стилла
Асептические некрозы кости		Метастазы в синовиальную оболочку

Круг диагностического поиска определяется также локализацией суставного процесса, симметричностью и числом пораженных суставов. Суставной синдром может характеризоваться поражением одного сустава (моноартрит), двух или трех суставов (олигоартрит) и вовлечением более трех суставов (полиартрит). Острый моноартрит 1-го плюснефалангового сустава требует исключения *подагры*, артрит крестцово-подвздошного сочленения заставляет заподозрить *АС* или *другие серонегативные артриты*, а при хроническом моноартрите коленного сустава необходимо проводить дифференциальный диагноз с *туберкулезным гонитом*. Наличие или отсутствие деформаций суставов (стойкие изменения формы) за счет костных разрастаний, деструкции суставных концов, подвывихов свидетельствует о хронически протекающем процессе и наблюдается при определенных заболеваниях (*РА в далекозашедших стадиях, узелки Гебердена и Бушара при ОА*).

Важным диагностическим признаком у больных суставным синдромом является наличие внесуставных проявлений, спектр которых достаточно обширен и разнообразен по своим клиническим проявлениям.

Характер внесуставных проявлений определяется основным заболеванием и в ряде случаев может быть ключом к расшифровке суставного синдрома (тофусы при подагре, ревматоидные узелки при РА, ириты и иридоциклиты при АС).

Физикальное исследование

Обследование больных, жалующихся на артралгии, имеет целью выявить, какие именно структуры костно-мышечной системы являются источником боли или дисфункции. Суставы состоят из поверхностей суставного хряща, кости, связок и синовиальной оболочки, любая из этих структур может быть причиной суставного синдрома. При обследовании отмечают признаки артрита (покраснение кожи, местное повышение температуры, отек околосуставных тканей), увеличение сустава, деформацию, ограничение движений, боль, выпот в полость сустава.

Увеличение сустава:

1) острое (1–4 ч), сопровождающееся сильной болью – гемартроз, инфекционный артрит, подагра;

2) подострое (1–2 суток), околосуставные мягкие ткани – выпот в полость сустава;

3) длительное, ткани плотные, пальпируются костные разрастания – остеоартроз;

4) длительное, ткани дряблые – гипертрофия синовиальной оболочки.

Крепитация при пассивных и активных движениях характерна для **ОА**.

Отмечают наличие образований в области сустава: узелков Гебердена (в области дистальных межфаланговых суставов кисти) и Бушара (в области проксимальных межфаланговых суставов кисти), ревматоидных узелков и тофусов. Узелки Гебердена и Бушара характерны для **ОА**, ревматоидные узелки – для **РА**, тофусы – для подагры.

Лабораторные и инструментальные методы исследования при артритах:

- Общий анализ крови: гемоглобин, лейкоцитарная формула, СОЭ.
- Биохимическое исследование крови: белок и его фракции.
- Посев крови, посев мазка из зева.
- Общий анализ мочи: эритроциты, белок, глюкоза.
- Исследование синовиальной жидкости, в том числе посев.
- Исследование суточной экскреции мочевой кислоты.
- Исследование крови на РФ, АЦЦП, антинуклеарные антитела, антитела к нативной ДНК, определение HLA B27.
- Серологические исследования для определения возбудителя краснухи, лаймской болезни, гепатита В.
- Исследование крови на антитела к ВИЧ.
- Определение титров антистрептолизина О, анти-ДНКазы В и антигиалуронидазы.
- Рентгенография суставов.
- МРТ.
- Артроскопия и биопсия.
- Сцинтиграфия костей.

Остеоартрит

Диагностика ОА базируется на клинической симптоматике:

- боль механического ритма;
- скованность;
- хруст при движении;
- узелки Гебердена и Бушара.

Данных рентгенологического исследования суставов:

- сужение суставной щели;
- субхондральный склероз, остеофитоз.

Наличие факторов риска:

1. возраст;
2. избыточная масса тела;
3. генетическая предрасположенность;
4. фоновые заболевания.

Ревматоидный артрит

1. При РА наблюдается полиартрит (обычно симметричный) с поражением суставов кистей (II и III пястно-фаланговые и проксимальные межфаланговые), плюснефаланговых, коленных лучезапястных, голеностопных. Приблизительно у трети больных суставной синдром, в раннем периоде, протекает по типу моно- или олигоартрита.

2. РА имеет рецидивирующее и прогрессирующее течение, постепенное вовлечение в процесс новых суставов с развитием мышечных атрофий, поражением периартикулярных тканей, деформации суставов и нарушением их функции.

3. Висцеральные проявления при РА многообразны и включают ревматоидные узелки, дигитальный артериит, лимфаденопатию, увеличение селезенки, легочный фиброз, полисерозиты, поражение почек (нефрит, амилоидоз).

Анкилозирующий спондилоартрит

1. Суставной синдром проявляется подострым несимметричным моно- или олигоартритом с поражением суставов нижних конечностей. Артрит обычно нестойкий, но может рецидивировать и редко принимает хроническое течение.

2. В редких случаях при поражении мелких суставов кистей и стоп (скандинавский вариант) возникают трудности дифференциальной диагностики с РА.

3. Обязательным признаком заболевания является наличие двустороннего сакроилеита.

4. Внесуставные проявления включают поражение глаз (ириты, иридоциклиты), аортиты, амилоидоз почек.

Псориатический артрит

1. Псориатические высыпания на коже.
2. Псориаз ногтевых пластинок.
3. Псориаз близких родственников.
4. Артрит дистальных межфаланговых суставов.
5. Артрит 3-х суставов одного пальца (“осевое” поражение).
6. Асимметричный артрит.
7. Типичные периартикулярные явления.
8. «Сосискообразная» дефигурация пальцев стоп.
9. Разнонаправленные подвывихи суставов пальцев кистей.
10. Боль и утренняя скованность в позвоночнике.
11. Остеолиз в области суставов.
12. Анкилоз дистальных межфаланговых суставов (кисти, стопы) и плюснефаланговых суставов.
13. Рентгенологические признаки сакроилеита.
14. Синдесмофиты или паравертебральные оссификаты.
15. Серонегативность.
16. Связь усиления кожных проявлений с обострением суставного синдрома или его проявлением.

Болезнь Рейтера

1. Воспалительное поражение суставов, связанное с урогенитальной (хламидии, уреоплазма) или кишечной (сальмонеллы, шигеллы, иерсинии) инфекциями, проявляющееся в классическом варианте триадой артрит–конъюнктивит–уретрит (у женщин – цистит–вагинит–цервицит). Чаще страдают молодые мужчины.

2. Суставной синдром характеризуется асимметричным острым (подострым) полиартритом, (реже олигоартритом) с преимущественным поражением суставов нижних конечностей (коленные, голеностопные, межфаланговые суставы стоп).

3. Поражение крестцово-подвздошного сочленения (сакроилеит) носит обычно односторонний характер.

4. Суставной синдром может проходить бесследно в течение нескольких месяцев, однако возможны рецидивы заболевания и в редких случаях его хронизация.

Подагра

Острый подагрический артрит

1. Резкая боль в большом пальце стопы, обычно возникает ранним утром.

2. Красная, блестящая, отечная, горячая кожа над пораженным суставом.

3. Эффективны колхицин, НПВС, кортикостероиды.

4. Без лечения острый артрит проходит через 3–10 дней.

5. Подагрический артрит рецидивирует. Со временем появляются тофусы. Они возникают в области локтевого сустава, ахиллова сухожилия, на ушной раковине, большом пальце стопы и пальцах кисти. Иногда при подагре возникает преднадколенниковый бурсит. Приступ провоцируют употребление алкоголя, операция, голодание, фуросемид, тиазидные диуретики.

Хронический подагрический артрит

Хронический подагрический артрит развивается как при первичной подагре (на поздних стадиях), так и при вторичной (которая иногда с самого начала проявляется хроническим артритом). Вторичная подагра чаще всего бывает у пожилых женщин, принимающих диуретики, а также при почечной недостаточности. Ураты чаще откладываются в суставах, пораженных ОА (обычно – дистальные межфаланговые суставы кисти).

При системной красной волчанке артриты и артралгии наблюдаются у 80–90 % больных в различные периоды болезни; примерно у половины больных поражение суставов является первым признаком заболевания. Наиболее часто вовлекаются мелкие суставы кистей, реже поражение затрагивает лучезапястные, локтевые, коленные и другие суставы. Артриты в основном возникают на фоне активности СКВ, носят симметричный характер, характеризуются рецидивирующим течением. Боль и скованность наблюдаются значительно чаще, чем объективные признаки поражения суставов. Утренняя скованность непродолжительна и наряду с воспалительными изменениями быстро регрессирует

на фоне противовоспалительной терапии. Деформация суставов развивается относительно редко (приблизительно в 10 % случаев), частота эрозивных артритов составляет около 4–6 %.

Инфекционный эндокардит сопровождается поражением крупных суставов, повышением температуры тела, шумами в сердце. В крови обнаруживают лейкоцитоз. У всех пациентов с лихорадкой и полиартритом следует проводить бактериологическое исследование крови.

При системной склеродермии суставной синдром может быть одним из первых признаков и проявляется полиартралгиями, реже ревматоидоподобным артритом, отличающимся от истинного ревматоидного артрита отсутствием эрозивно-деструктивных изменений в суставах и преобладанием фиброзных изменений. Возможно развитие тендовагинитов, периартритов с развитием контрактур. За счет сосудисто-трофических нарушений и патологических изменений в коллагеновой матрице кости возможно развитие акрального остеолита, который не характерен для других диффузных заболеваний соединительной ткани и может служить важным дифференциально-диагностическим признаком.

Поражение суставов при системных васкулитах

При геморрагическом васкулите характерно преимущественное поражение коленных и голеностопных суставов, небольшой выпот, выраженный периартикулярный отек. Артрит имеет отчетливое приступообразное течение и не склонен к хронизации.

Суставной синдром при ОРЛ

Характерен артрит крупных и средних суставов (олиго- и полиартрит), симметричность поражения, значительная интенсивность болей (обездвиживающие боли), мигрирующий характер артрита, спонтанное обратное его развитие без остаточных явлений. Наряду с мигрирующим артритом наблюдаются и другие критерии ОРЛ. Характерны специфические (в отношении стрептококков) серологические реакции.

Синдром Стилла (у взрослых)

Характерен серонегативный (по РФ) несимметричный олигоартрит с поражением средних и крупных суставов при наличии классификационных критериев (Yamaguchi et al., 1992).

Большие критерии:

- 1) лихорадка ($\geq 39^\circ$) в течение одной недели и более;
- 2) артралгии в течение двух недель и более;
- 3) типичная сыть;
- 4) лейкоцитоз (≥ 10000 в 1 мм^3 и нейтрофилез $\geq 80\%$).

Малые критерии:

- 1) боли в горле;
- 2) лимфаденопатия и/или спленомегалия;
- 3) лабораторные признаки дисфункции печени;
- 4) отсутствие РФ и АНФ в сыворотки.

Диагноз устанавливается при наличии 5 критериев (2 из которых должны быть большими) и исключения: инфекций (особенно сепсиса и инфекционного мононуклеоза), злокачественных опухолей (особенно лимфом) и других ревматических заболеваний (особенно узелкового полиартериита и ревматоидного васкулита).

Артрит, развивающийся после инфекций верхних дыхательных путей

Постстрептококковый артрит

Поражение суставов идет по типу моно, олиго- (чаще) или полиартрита с поражением крупных и средних суставов. Возможен артрит мелких суставов кистей. Типичен выраженный болевой синдром, плохо поддающийся терапии НПВП. Могут быть тендиниты и тендовагиниты. Артрит начинается в течение 10 дней после явной реже клинически бессимптомной острой стрептококковой инфекции (тонзиллит, фарингит). Характерны лихорадка, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, высокий уровень СРБ. Обнаруживают повышенные титры АСЛО и анти- ДНКазы-В и/или β -гемолитический стрептококк группы А в мазке из зева.

Миозит – воспаление мышц, характеризующееся проксимальной мышечной слабостью, повышением активности (КФК) и альдолазы, артралгиями и миалгиями, патологическими изменениями электромиограммы. Редко развивается артрит с выраженным синовитом.

Суставный синдром для дерматомиозита (полимиозита) малохарактерен, однако может наблюдаться. Поражаются преимуще-

щественно мелкие суставы кистей, лучезапястные, реже локтевые, плечевые, коленные, голеностопные суставы. Наблюдается болезненность, отек, гиперемия кожи, ограничение подвижности названных суставов. Следует отметить, что суставной синдром полностью обратим под влиянием глюкокортикоидов, деформация суставов нехарактерна. Хронический деформирующий артрит развивается очень редко и, главным образом, у больных, в крови которых имеются антитела к Jo-1-антигену.

В 60–70 % случаев **смешанного заболевания соединительной ткани** формируется артрит (может быть деформирующим и эрозивным). У пациентов определяют характерные особенности системной красной волчанки, системной склеродермии и миозита, антитела к рибонуклеопротеину.

Болезнь Лайма – системное воспалительное заболевание, вызываемое *Borrelia burgdorferi*: проявляется моноартритом или олигоартритом с преимущественным поражением крупных и средних суставов (коленных, плечевых, голеностопных, тазобедренных и лучезапястных). Часты изменения со стороны периартикулярных мягких тканей (тендениты, тендовагиниты) в области пораженных суставов.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) – диффузное заболевание соединительной ткани, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящих к образованию множества антител к собственным клеткам и их компонентам, возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение многих органов и систем.

Частота СКВ 4-250 случаев на 100000 населения в год. В США ежегодная заболеваемость СКВ составляет 50–70 новых случаев на 1 млн населения. Более 70 % лиц заболевают в возрасте 14–40 лет, пик заболеваемости приходится на 14–25 лет. Соотношение женщин и мужчин от 8:1 до 10:1.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология СКВ остается неясной. Предполагается этиологическая роль следующих факторов:

1. Хроническая вирусная инфекция. Косвенным доказательством хронической вирусной инфекции является множество антител к РНК содержащим вирусам (кори, краснухи, парагриппа, паротита и др.) и так называемых медленных вирусов (ретровирусов), а также ДНК содержащих герпетических вирусов (Эбштейна-Барр, цитомегаловируса, вируса простого герпеса).

2. Генетический фактор. В семьях больных с СКВ недавно идентифицированы генетические регионы, которые составляют риск фактор СКВ. У родственников первой степени родства заболеваемость СКВ составляет от 1:250 до 1:20. Показана ассоциация между носительством антигенов гистосовместимости HLA A1, B8, B35, а также DR2 и DR3 и СКВ. Наличие DR3 ассоциируется с анти-Ro (SSA)-антигенами, а DR2 с дефицитом компонентов C2 и C4.

3. Имеют значение факторы окружающей среды (влияние ультрафиолетового облучения, инфекции, лекарственных препаратов).

Выделяют риск развития СКВ:

1. Предполагается, что риск заболевания системной красной волчанки обусловлен четырьмя независимыми генами: HLA A1, B8, DR2, DR3.
2. Появление аутоантител в доклиническую стадию.
3. Наличие заболевания у близнеца, сестры, брата.

ПАТОГЕНЕЗ

СКВ – аутоиммунное заболевание с неконтролируемой продукцией антител, образующих иммунные комплексы, которые обуславливают поражение различных органов, особенно почек, нервной системы. В основе патогенеза лежит дисфункция Т и В-лимфоцитов, нарушение процессов их взаимодействия, снижение естественной килерной активности Т-лимфоцитов в 2 раза, большое количество активированных В-лимфоцитов. Неизвестный этиологический фактор СКВ вызывает «обнажение» в клетках ДНК, возникает своеобразный аутоантиген. В ответ отмечается продукция большого количества аутоантител: для СКВ наиболее характерно развитие иммунного ответа по отношению к компонентам ядер и цитоплазмы клеток – антинуклеарных антител (АНА). Наибольшее патогенетическое значение имеют антитела к нативной ДНК (н-ДНК), которые соединяются с н-ДНК антигеном, образуют иммунные комплексы с участием отдельных компонентов комплемента (С1, С3, С4). ЦИК откладываются в субэндотелиальном слое базальной мембраны сосудов многих органов. Места фиксации депозитов – кожа, почки, серозные оболочки. Они вы-

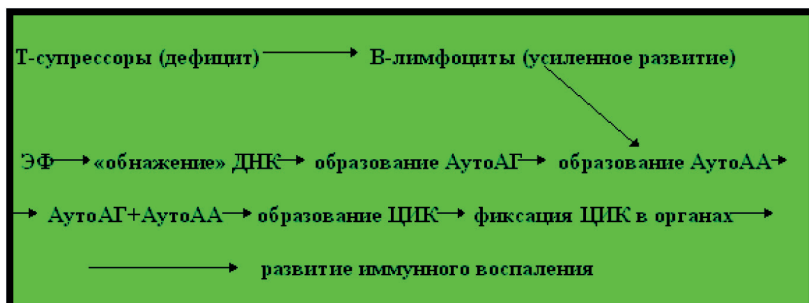


Рисунок 35. Схема патогенеза при СКВ

зывают воспалительную реакцию, активизируя комплемент, миграцию лейкоцитов, высвобождая кинины, простагландины и др. повреждающие вещества. В процессе воспаления и деструкции соединительной ткани высвобождаются новые антигены, в ответ на которые формируются антитела, образуются новые иммунные комплексы и таким образом создается порочный круг, обеспечивающий хронизацию заболевания (рисунок 35).

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При СКВ наблюдаются системная дезорганизация соединительной ткани с преобладанием фибринозных изменений и генерализованное поражение сосудистого русла. Особенностью СКВ является наличие морфологических феноменов, связанных с патологией ядер, в основном в клетках мезенхимального происхождения в виде деформации ядер, обеднении ядер хроматином, в явлениях кариопикноза и центрального хроматолиза. Иммунопатологические реакции при СКВ проявляются отложением Ig G, IgM и иммунных комплексов в тканях почек и кожи, наличием плотных депозитов при электронной микроскопии. Наиболее характерной патологией при СКВ является волчаночная нефропатия, в основе которой лежит иммуннокомплексный гломерулонефрит.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ВАРИАНТАМ ТЕЧЕНИЯ

- **Острое течение** характеризуется быстрым развитием полиорганных нарушений, включая поражение почек, и высокой иммунологической активностью.
- **Подострое течение:** наблюдают периодические обострения, они не так выражены, как при остром течении; поражение почек в течение первого года заболевания возникает реже.
- **Хроническое течение:** в клинической картине преобладает один или несколько симптомов (дискоидное поражение кожи, полиартрит, гематологические нарушения, феномен Рейно, небольшая протеинурия, эпилептиформные припадки и др.). Хроническое течение особенно характерно при сочетании СКВ с антифосфолипидным синдромом.

КЛИНИКА

СКВ является классическим примером аутоиммунного заболевания. Прогрессирующее поражение жизненно важных органов и систем определяет жизненный и социальный прогноз больных СКВ.

Важными параметрами для оценки прогноза и исхода СКВ являются не только уровень выживаемости, но и **степень повреждения органов**, длительное сохранение активности болезни, возможность развития ремиссии и оценка качества жизни самим больным.

Одним из показателей исхода СКВ может быть **Индекс повреждения (SLICC/ACR Damage Index)**, разработанный Международной организацией сотрудничества клиник СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC) при содействии ACR.

Показано, что наиболее часто поражаются **почки, костно-мышечная, нервная, половая система, орган зрения и периферические сосуды** (таблица 18).

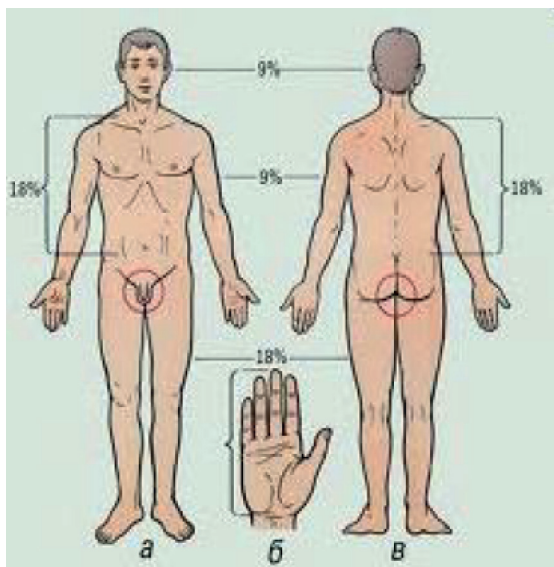


Рисунок 36. Определение площади поверхности тела

Таблица 18 – Конституциональные нарушения

Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая
	<p>Клинические проявления: Лихорадка до 38,3°C; Увеличение лимфатических узлов вплоть до нескольких небольших узлов в шейной, подмышечных областях (< 1 см) ВП, УХ; Снижение массы тела < 5 % и/или</p>	<p>Клинические проявления: Лихорадка >38,3°C; Увеличение лимфатических узлов за пределами шеи ВП, УХ; Снижение массы тела от 5 до 10 % и/или</p>	<p>Клинические проявления: Появление/усугубление лихорадки >39,4°C; ВП, УХ; Снижение массы тела; Потеря > 10 % массы тела; и/или</p>
	<p>Любое из терапевтических мероприятий: Отсутствует лечение или обезболевающая терапия; Назначение или увеличение дозы: - гидроксихлорохина или другого антималярийного препарата; - преднизолона ≤ 7,5 мг/сут; - НПВП</p>	<p>Любое из терапевтических мероприятий: Назначение или увеличение дозы: - преднизолона до >7,5 мг/сут, но < 0,5 мг/кг/сут на протяжении более 3 дней; - ГК внутримышечно; - иммуносупрессантов (кроме циклофосфана)</p>	<p>Любое из терапевтических мероприятий: Назначение или увеличение дозы: - преднизолона 0,5 мг/сут (включая внутривенное введение метилпреднизолона); - циклофосфамида; - ритуксимаба или другого биологического препарата; Госпитализация в связи с высокой активностью</p>

При оценке повреждения необходимо рассматривать 2 фактора:

- 1) конечное органное повреждение как результат самого заболевания;
- 2) возможные побочные эффекты терапии.

Оценка обострения СКВ по системам и органам SFI-R

ВП – впервые появившийся признак;

УХ – ухудшение признака;

РЦ – рецидив признака.

ППТ определяется по правилу девяток (используется при оценке площади ожогов) (рисунок 36):

- Ладонь (не считая пальцев) = 1 %
- Каждая нога = 18 %
- Каждая рука = 9 %
- Передняя поверхность туловища = 18 %
- Голова = 9 %
- Область мужских гениталий = 1 %.

Определяют наличие любых волчаночных высыпаний, включая панникулит, буллезные и ангионевротические высыпания (таблица 19).

1. Фотосенсибилизация. Эритематозные высыпания на открытых частях тела в результате реакции на облучение ультрафиолетовыми лучами.

2. Эритематозные высыпания на щеках и в области спинки носа, повторяющие очертания «бабочки» (рисунок 37) являются диагностически высокозначимым признаком, вокруг нее могут быть разбросаны многочисленные «дочерние пятна». Расположение эритемы возможно *на ушных раковинах, волосистой части головы.*

3. Волчаночная бабочка бывает четырех типов:

А. сосудистая («вакулитная») бабочка – нестойкое пульсирующее разлитое покраснение с цианотичным оттенком, усиливающееся от волнения, инсоляции, воздействия жара, мороза, ветра;

Б. бабочка типа центрбежной эритемы Биетта – стойкие эритематозно-отечные пятна, иногда с легким шелушением;

В. «стойкая роза Капоши» – ярко розовая разлитая плотная отечность кожи лица, особенно век, напоминающая рожистое воспаление;

Г. дискоидная бабочка – небольшое округлое резко отграниченное розовое пятно, постепенно увеличивается в размерах,

Таблица 19 – Поражение кожи слизистых оболочек

Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая
	<p>Клинические признаки</p> <p>Эритематозные высыпания (ВП/УХ/РЦ)</p> <p>Язвы во рту и в носу (ВП/УХ/РЦ)</p> <p>Дискоидные высыпания на ограниченной части тела (например, в области шеи) (ВП/УХ/РЦ)</p> <p>Легкий фотодерматит или высыпания на коже скуловой области (ВП)</p> <p>Легкая аллопеция (ВП)</p> <p>Буллезные высыпания (ВП)</p> <p>и/или</p>	<p>Клинические признаки</p> <p>Выраженные язвы слизистой оболочки рта и носа (ВП/УХ)</p> <p>Ограниченная дискоидная красная волчанка (ВП, УХ)</p> <p>Умеренная фоточувствительность или высыпания на коже скуловой области (ВП, УХ)</p> <p>Алопеция (ВП, УХ)</p> <p>Малые кожные язвы, очень ограниченные околоногтевые инфаркты (ВП, УХ)</p> <p>Легкая или умеренная крапивница (ВП, УХ)</p> <p>Умеренные буллезные высыпания (ВП, УХ)</p> <p>Легкий или умеренный панникулит (ВП, УХ)</p> <p>и/или</p>	<p>Клинические признаки</p> <p>Выраженный васкулит, панникулит (ВП, УХ)</p> <p>Буллезные высыпания.</p> <p>Большие кожные язвы, их десквамация, некроз, гангрена, ангионевротический отек (ВП, УХ)</p> <p>и/или</p>
	<p>Любое из терапевтических мероприятий</p> <p>Нет лечение или анальгетики</p> <p>Локальная терапия</p> <p>Назначение или увеличение дозы:</p>	<p>Любое из терапевтических мероприятий</p> <p>Назначение или увеличение дозы:</p> <p>- преднизолона до > 7,5 мг/сут, но < 0,5 мг/кг/сут в течение более 3 дней;</p>	<p>Любое из терапевтических мероприятий</p> <p>Назначение или увеличение дозы:</p> <p>- преднизолона 0,5 мг/сут (включая метилпреднизолон);</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - гидроксихлорохина или другого антималярийного препарата; - преднизолона $\leq 7,5$ мг/сут 	<ul style="list-style-type: none"> - внутримышечное введение ГК внутримышечно; Назначение или увеличение дозы: - иммуно-супрессивных препаратов (кроме циклофосфана); - двух антималярийных препаратов; - талидомида; - дапсона; - ретиноидов 	<ul style="list-style-type: none"> - циклофосфана; - ритуксимаба или другого биологического препарата; <p>Госпитализация</p>
--	---	--	--

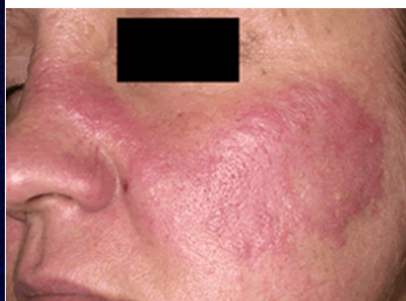


Рисунок 37. Эритематозная сыпь на лице по типу «бабочки» легкой степени

покрывается мелкими, плотными серовато-белыми чешуйками, формируется в дисковидную бляшку в средней зоне лица, декольте (рисунки 38–41).



Рисунок 38. Дисковидные очаги в зоне декольте



Рисунок 39. Геморрагическая сыпь на передней поверхности грудной клетки



Рисунок 40. Большой кожный васкулит, тромбоз, ведущий к обширной гангрене или изъязвлению или инфаркту кожи



Рисунок 41. Инфаркты пальцев (узловой васкулит). Локализованные единичные или множественные инфаркты на пальцах или болезненные эритематозные узлы

4. Люпус-хейлит – на красной кайме губ застойная гиперемия с плотными чешуйками кожи, иногда корочками и эрозиями и с исходом в атрофию.

5. Трофические нарушения – чрезмерное выпадение волос, вплоть до очагового или полного облысения, трофические изменения ногтей (ломкость ногтей), кожи (сухость кожи) (рисунки 42–43).



Рисунок 42. Алопеция легкой степени, диффузная или очаговая потеря волос без воспаления кожи головы (выявляемая клинически или анамнестически)



Рисунок 43. Аллопеция тяжелой степени. Клинически выявляемая диффузная или очаговая потеря волос с воспалением кожи головы (покраснением кожи головы)

6. Капилляриты – отечная эритема с телеангиэктазиями и атрофией на подушечках пальцев рук и подошвенных поверхностях стоп, которая является эквивалентом «бабочки».

ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

1. Энантема – участки эритемы с гемorragиями и эрозиями на твердом небе, слизистой оболочке полости рта.

2. Афтозный стоматит (лишен какой-либо специфичности), в частности ангулярный.

3. Язвы на слизистой оболочке носа (the anterior nasal septum). Возможна перфорация перегородки носа. *Язвы во рту или носоглоточной области* болезненные или чаще безболезненные (рисунки 44–49).



Рисунок 44. Язвы слизистых легкой степени



Рисунок 45. Язвы слизистых тяжелой степени

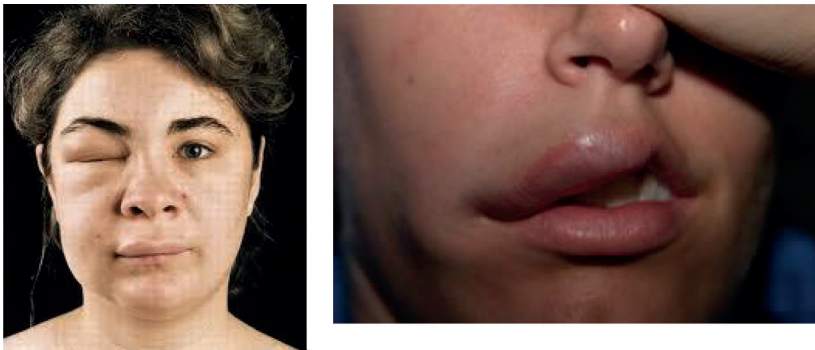


Рисунок 46. Ангионевротический отек легкой степени, не угрожающий жизни



Рисунок 47. Ангионевротический отек тяжелой степени



Рисунок 48. Паникулит легкой степени, $\leq 9\%$ ППТ, не набирает критерии выраженного панникулита



Рисунок 49. Паникулит или буллезный люпус тяжелой степени

Таблица 20 – Поражение костно-суставной системы

Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая
	Клинические признаки Артралгии или легкая степень артрита одного или двух суставов (ВП/УХ/РЦ) и/или	Клинические признаки Полиартрит (трех и более суставов) (ВП/УХ) и/или	Клинические признаки Полиартрит (трех и более суставов) с выраженным отеком, уменьшением объема движений (ВП/УХ) и/или
	Любое из терапевтических мероприятий Нет лечение или обезболивающая терапия Назначение/увеличение дозы: - гидроксихлорохина или другого антималярийного препарата; - преднизолона $\leq 7,5$ мг/сут; - НПВП - дегидро-эпиандростерона;	Любое из терапевтических мероприятий Назначение или увеличение дозы: - преднизолона до $>7,5$ мг/сут, но $< 0,5$ мг/кг/сут в течение более 3 дней; - внутримышечное введение ГК внутримышечно; - метотрексат ≤ 15 мг/нед.; - иммуно-депрессантов (кроме циклофосфана) Внутрисуставное введение ГК	Любое из терапевтических мероприятий Назначение или увеличение дозы: - преднизолона $\geq 0,5$ мг/кг/сут (включая метилпреднизолон); - метотрексата ≥ 15 мг/нед.; - ритуксимаба или другого биологического препарата Госпитализация в связи с высокой активностью

1. Артралгии в одном или нескольких суставах у более 90 % больных. Могут предшествовать развитой картине болезни за месяцы и годы (таблица 20).

2. Мигрирующий артрит, реже – стойкий симметричный артрит двух или более периферических суставов (проксимальные межфаланговые суставы кистей, пястнофаланговые, лучезапястные, голеностопные, реже коленные суставы), характеризу-

ющийся болезненностью, припухлостью или выпотом, без резидуальных изменений.

3. Хронический деформирующий полиартрит (синдром Жакку) со стойкими деформациями мелких суставов, сопровождающийся мышечными атрофиями, особенно ярко выраженными на тыле кистей, развивается реже (рисунок 50).

4. Асептические некрозы головки бедренной, плечевой костей.

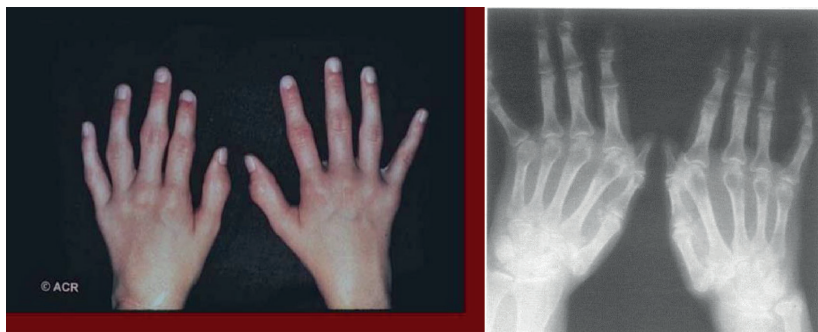


Рисунок 50. Хронический не эрозивный люпус-артрит (синдром Жакку)

ПОРАЖЕНИЕ МЫШЦ

1. Проявляется **миалгиями и мышечной слабостью**.
2. Иногда развивается **полимиозит** (обычно не генерализованный, захватывающий одну или несколько мышечных групп).
3. При суставных поражениях имеют место **атрофии** соответствующих мышц, особенно часто *mm. thenar, hypothenar*, межкостных мышц.
4. В терминальной стадии наблюдается **системная мышечная атрофия**.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРОЗНЫХ ОБОЛОЧЕК

1. Сухой или выпотной плеврит с болями в груди, выраженной одышкой при накоплении большого количества жидкости. У некоторых больных экссудативный плеврит составляет лишь компонент столь характерного для СКВ полисерозита.

2. Поражение перикарда – наблюдается сухой или выпотной перикардит. Количество выпота обычно невелико.

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ

1. Волчаночный пневмонит (легочный васкулит) характеризуется одышкой, сухим кашлем, иногда кровохарканьем. При рентгенологическом исследовании легких выявляются дисковидные ателектазы в базальных отделах легких, в нижних отделах иногда видны инфильтративные тени.

2. Хронические формы люпус-пневмонита характеризуются интерстициальным поражением легких (воспаление периваскулярной, перибронхиальной и междольковой соединительной ткани), проявляющимся медленно прогрессирующей одышкой. Рентгенологически: наблюдается высокое стояние купола диафрагмы, значительное ограничение ее подвижности. Одно- или двухсторонние дисковидные ателектазы, обусловленные собственно легочным процессом.

3. Возможен синдром легочной гипертензии, массивная тромбоэмболия легочной артерии, особенно при наличии антифосфолипидного синдрома (рисунок 51).

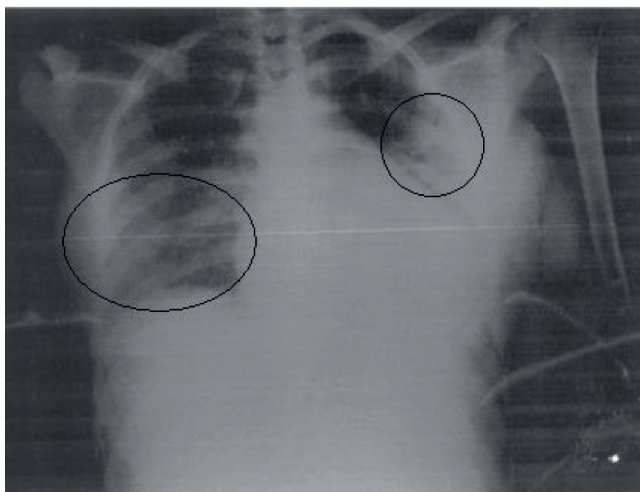


Рисунок 51. Диффузный альвеолит

Таблица 21– Поражение сердечно-сосудистой системы

Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая
	<p>Клинические признаки</p> <p>Слабо выраженный плеврит или перикардит (достаточно симптоматики) (ВП/УХ) и/или</p>	<p>Клинические признаки</p> <p>Умеренно выраженный плеврит, перикардит, плевральный выпот, подтвержденный физикальным обследованием, данными рентгенографии или ультразвукового исследования (ВП/УХ) и/или</p>	<p>Клинические признаки</p> <p>Плевральный или перикардиальный выпот, требующий пункции или создания перикардиального окна, тампонада (ВП/УХ)</p> <p>Легочное кровотечение, сжимающее легкое (ВП/УХ)</p> <p>Миокардит, коронарный артериит (ВП/УХ) и/или</p>
	<p>Любое из терапевтических мероприятий</p> <p>Нет лечение или обезболивающая терапия</p> <p>Назначение/увеличение дозы: - гидроксихлорохина или другого антималярийного препарата - преднизолона $\leq 7,5$ мг/сут - НПВП</p>	<p>Любое из терапевтических мероприятий</p> <p>Назначение или увеличение дозы: - преднизолона до $> 7,5$ мг/сут, но $< 0,5$ мг/кг/сут в течение более 3 дней - ГК внутримышечно - иммуно-депрессантов (кроме циклофосфана) - метилпреднизолона внутривенно, хотя бы одна доза</p>	<p>Любое из терапевтических мероприятий</p> <p>Назначение или увеличение дозы: - преднизолона $\geq 0,5$ мг/кг/сут (включая в/в введение метилпреднизолон) - циклофосамида - ритуксимаба или другого биологического препарата</p> <p>Госпитализация в связи с высокой активностью</p>

1. Миокардит характеризуется жалобами на одышку и гораздо реже – на боли в области сердца. Объективными признака-

ми поражения миокарда раньше всего являются тахикардия, ритм галопа, глухость тонов, малое пульсовое давление, расширение сердца, систолический шум. В случае тяжелого волчаночного миокардита развивается сердечная недостаточность (таблица 21).

2. Атипичный (абактериальный) эндокардит Либмана-Сакса. Поражается париетальный, клапанный эндокард (относительно часто встречается органическая недостаточность митрального клапана, реже недостаточность аортального клапана). ЭХОКГ характеризуется наложением тромботических масс (бородавчатый эндокардит Либмана-Сакса).

3. Возможно развитие панкардита.

ПОРАЖЕНИЕ СОСУДОВ

1. Синдром Рейно может быть одним из самых ранних признаков болезни. Показатель доброкачественного течения процесса, однако, развитие при СКВ стойкого синдрома Рейно – прогностически неблагоприятный признак.

2. Системный васкулит проявляется ишемическими некрозами кончиков пальцев кистей, гломерулонефритом гипертонического типа с ангиопатией сетчатки, тяжелой гипертензией, цереброваскулитом, легочной гипертензией (таблица 21).

3. Васкулит коронарных сосудов. На фоне высокой активности СКВ возможно развитие васкулита коронарных артерий (коронарит) и даже инфаркта миокарда (таблица 21).

Таблица 22 – Поражение почек

Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая
	Клинические признаки Соотношение белок/креатинин мочи (БМ/КМ) >0,2, но <0,5 (ВП/УХ) и/или	Клинические признаки Соотношение БМ/КМ $\geq 0,5$, но < 1,0 Увеличение количества эритроцитов в моче от < 5 до > 15 в поле зрения с повышением числа измененных эритро-	Клинические признаки Соотношение БМ/КМ $\geq 1,0$ при исходном уровне < 0,1 Увеличение вдвое БМ/КМ при исходном уровне > 1,0 Соотношение БМ/КМ > 5,0

	цитов (аканцитов) > 2 в поле зрения (ВП/УХ) и/или	Появление эритроцитарных цилиндров или смешанных эритроцитарных цилиндров Морфологические изменения (некроз, полумесяцы) при биопсии (ВП, УХ) Нефрит IV класса при биопсии (ВП, УХ) Быстро прогрессирующий гломеруло-нефрит (ВП, УХ) Снижение СКФ на протяжении последних 3 мес. Если исходно креатинин < 2, то повышение его $\geq 0,2$ мг/дл. Если исходно креатинин > 2, то повышение его $\geq 0,4$ и/или
Любое из терапевтических мероприятий Назначение/увеличение дозы: - гидроксихлорохина или другого антималярийного препарата - преднизолона $\geq 7,5$ мг/сут - иАПФ -БРА	Любое из терапевтических мероприятий Назначение или увеличение дозы: - преднизолона до > 7,5 мг/сут, но < 0,5 мг/кг/сут в течение более 3 дней - ГК внутримышечно -иммунодепрессантов (кроме циклофосфана)	Любое из терапевтических мероприятий Назначение или увеличение дозы: - преднизолона 0,5 мг/кг/сут (включая метилпреднизолон) - микофенолата мофетила - азатиоприн для лечения тяжелого нефрита

	- спиринолактона, диета с низким со- держанием белка и натрия -статинов		- циклофосфана - ритуксимаба или другого биологиче- ского препарата Госпитализация в связи с высокой ак- тивностью
--	---	--	--

Частота нефрита при СКВ составляет 50–80 %. У 25–50 % больных поражение почек появляется на ранних стадиях. 5-летняя выживаемость больных с ДПВН – от 80 до 67 % (таблица 22).

Прогностически неблагоприятные признаки волчаночного нефрита

1. Морфологические: наличие полулуний, распространенный фибриноидный некроз и атрофия канальцевого эпителия.

2. Клинические: начало нефрита в дебюте СКВ, артериальная гипертензия, нефротический синдром.

3. Другие: молодой возраст, мужской пол.

Морфологические классы люпус-нефрита (Классификация ВОЗ 2003 г.)

I. Минимальные изменения (отложения иммунных комплексов при иммунофлюоресцентном или электронно-микроскопическом исследовании).

II. Мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит (расширение мезангия, пролиферация мезангиальных клеток, субэпителиальное или субэндотелиальное отложение небольшого количества иммунных комплексов).

III. Фокальный гломерулонефрит. Активное или неактивное сегментарное или тотальное эндо- или экстракапиллярное поражение ≤ 50 % клубочков:

IV. Диффузный люпус-нефрит (поражение ≥ 50 % клубочков).

V. Мембранозный люпус-нефрит. Сегментарные или тотальные субэпителиальные иммунные депозиты, могут сочетаться с III, IV или VI классами гломерулонефрита.

VI. Выраженные склеротические изменения (нефросклероз) (поражение ≥ 90 % клубочков).

ИНДЕКС АКТИВНОСТИ (ИА) ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА В БАЛЛАХ (0–24)

Для подсчета ИА каждый параметр оценивается в баллах – от 0 до 3 в зависимости от степени выраженности процесса, после чего все баллы складываются.

- Пролиферация мезангиальных клеток (0-3+);
- Инфильтрация лейкоцитами (0-3+);
- Гиалиновые тромбы (депозиты) (0-3+);
- Фибриноидный некроз и кариорексис (0-3+)x2;
- Клеточные полулуния (0-3+)x2;
- Интерстициальные инфильтраты (0-3+).

Наличие фибриноидного некроза и клеточных полулуний оцениваются в 2 балла и выше.

Максимальный индекс активности – 24 балла.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА АКТИВНОСТИ

1 балл: минимальные изменения или поражение менее 25 % клубочков;

2 балла: умеренные изменения или поражение 25–50 % клубочков;

3 балла: выраженные изменения или поражение более 50 % клубочков. Интерстициальный фиброз и склероз.

ИНДЕКС ХРОНИЗАЦИИ (ИХ) ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА В БАЛЛАХ – (0–12)

Индекс хронизации подсчитывается следующим образом: каждый параметр оценивается в баллах – от 0 до 3 в зависимости от тяжести поражения, после чего все баллы складываются.

Гломерулосклероз и фиброзные полулуния оцениваются так:

0 – отсутствуют;

1 – поражено менее 25 % ткани клубочка;

2 – поражено 25–50 % ткани клубочка;

3 – поражено более 75 % ткани клубочка.

Атрофия канальцев и интерстициальный фиброз оцениваются по степени тяжести:

0 – отсутствуют;

- 1 – легкая;
- 2 – умеренная;
- 3 – тяжелая степень.

Максимальный индекс хронизации – 12 баллов.

В последние несколько лет данная система подсчета баллов получила широкое распространение, поскольку в исследованиях продемонстрирована ее эффективность в плане прогноза течения заболевания. Многие (но не все) исследователи отмечают, что высокий индекс хронизации сопряжен с большим риском развития почечной недостаточности.

Таблица 23 – Поражение нервно-психической сферы

Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая
	Клинические признаки Минимальные или периодически возникающие неврологические признаки волчаночного синдрома согласно критериям (ACR) и/или	Клинические признаки Постоянные неврологические признаки волчаночных проявлений поражения ЦНС согласно (ACR) (ВП/УХ/ РЦ) и/или	Клинические признаки Острый делирий или спутанность сознания (синдром органического поражения ЦНС) Кома Эпилептический статус Пралич черепных нервов (включая зрительный) Инсульт вследствие васкулита ЦНС Асептический менингит Множественный мононеврит Продольный миелит Хорея Мозжечковая атаксия Миозит с мышечной слабостью (ВП/УХ) и/или

<p>Любое из терапевтических мероприятий</p> <p>Нет лечение или анальгетики</p> <p>Назначение/увеличение дозы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гидроксихлорохина - преднизолона $\geq 7,5$ мг/сут 	<p>Любое из терапевтических мероприятий</p> <p>Назначение или увеличение дозы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - преднизолона до $> 7,5$ мг/сут, но $< 0,5$ мг/кг/сут в течение более 3 дней - ГК внутримышечно - иммунодепрессантов (кроме циклофосфана) 	<p>Любое из терапевтических мероприятий</p> <p>Назначение или увеличение дозы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - преднизолона $\geq 0,5$ мг/кг/сут (включая метилпреднизолон) - циклофосфана - ритуксимаба или другого биологического препарата - иммуноглобулина внутривенно Плазмаферез Госпитализация в связи с высокой активностью
--	---	--

Клинические проявления нейролюпуса (таблица 23):

1. 10–20%-головная боль, когнитивные нарушения, изменения настроения.
2. 5–10%-эпилептические приступы, цереброваскулярные нарушения (инсульт, транзиторные ишемические атаки).
3. 2,5–3,5%-психозы, периферическая полинейропатия.
4. Менее 1%-хорея, двигательные нарушения, миелопатия и др.

Патогенитические фенотипы нейролюпуса:

Воспалительный (нейротоксический)

- Диффузное поражение нервной системы.
- Нормальные данные МРТ.
- Общая высокая активность СКВ.
- Наличие антирибосомальных и антител к рецептору глутамата.
- Ассоциация с когнитивными расстройствами, головной болью, сменой настроения.
- Лечение высокими дозами ГКС и ЦТ.

Ишемический

- Очаговое поражение нервной системы.

- Изменения на МРТ.
- Высокий уровень АФЛ.
- Транзиторные ишемические атаки в анамнезе.
- Лечение низкими дозами аспирина, антикоагулянтами.

Таблица 24 – Поражение желудочно-кишечного тракта

Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая
	Клинические признаки Повышение лабораторных показателей функции печени (ЛПФП) более чем в 2 раза по отношению к норме, но менее чем в 4 раза (ВП/УХ) и/или	Клинические признаки Повышение ЛПФП в 4 и более раз по сравнению с нормой Панкреатит с повышением амилазы, не вызывающий необходимости внутривенного назначения препаратов Перитонит в отсутствии асцита (ВП/УХ) и/или	Клинические признаки Волчаночный перитонит с асцитом Энтерит, колит или энтеропатия с потерей белка Васкулит (брызжейки или другого органа ЖКТ) (ВП/УХ) и/или
	Любое из терапевтических мероприятий Нет лечение или обезболивающая терапия Назначение/увеличение дозы: - гидроксихлорохина или другого антималярийного препарата - преднизолона $\leq 7,5$ мг/сут	Любое из терапевтических мероприятий Назначение или увеличение дозы: - преднизолона до $> 7,5$ мг/сут, но $< 0,5$ мг/кг/сут в течение > 3 дней - ГК внутримышечно - иммунодепрессантов (кроме циклофосфана)	Любое из терапевтических мероприятий Назначение или увеличение дозы: - преднизолона $\geq 0,5$ мг/кг/сут (включая в/в введение метилпреднизолон) - циклофосфана - ритуксимаба или другого биологического препарата Госпитализация

Распространенный артериит мезентериальных сосудов – причина абдоминального синдрома. С течением времени раз-

вивается расстройство моторики желудка и особенно кишечника (таблица 24).

Поражение печени проявляется от незначительного увеличения печени до гепатита. Волчаночный гепатит проявляется увеличением печени, желтухой, повышением содержания в крови уровня аминотрансфераз. Увеличение печени может быть результатом поражения ретикулоэндотелиальной системы, сердечной недостаточности.

ПОРАЖЕНИЕ РЕТИКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Лимфаденопатия в виде увеличения региональных групп узлов (в том числе и медиастинальных и брюшных); иногда имеет место *генерализованная лимфаденопатия* (таблица 25).

Возможно увеличение селезенки.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Таблица 25 – Система крови

Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая
	Клинические признаки Лейкопения < $3,0 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоцитопения от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$ Гемолитическая анемия или анемия из-за активности СКВ с гематокритом > 30 (ВП/ УХ/РП) и/или	Клинические признаки Лейкопения < 1,5, но $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоцитопения от 30 до $50 \times 10^9/\text{л}$ Гемолитическая анемия или анемия из-за активности СКВ с гематокритом ≤ 30 , но > 25 (ВП/УХ/ РП) и/или	Клинические признаки Лейкопения < $1,0 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоцитопения < от $30 \times 10^9/\text{л}$ Гемолитическая анемия или анемия из-за активности СКВ с гематокритом ≤ 25 (ВП/УХ/РП) и/или
	Любое из терапевтических мероприятий Нет лечение или обезболивающая терапия	Любое из терапевтических мероприятий Назначение или увеличение дозы:	Любое из терапевтических мероприятий Назначение или увеличение дозы:

	Назначение/увеличение дозы: - гидроксихлорохина - преднизолона $\leq 7,5$ мг/сут - НПВП	- преднизолона до $>7,5$ мг/сут, но $< 0,5$ мг/кг/сут в течение > 3 дней - ГК внутримышечно - иммуно-депрессантов (кроме циклофосфана) - метилпреднизолона внутривенно хотя бы одна доза	- преднизолона $\geq 0,5$ мг/кг/сут (включая в/в введение метилпреднизолон) - циклофосфамида - ритуксимаба или другого биологического препарата Иммуноглобулина внутривенно Плазмаферез Спленэктомия Госпитализация
--	--	---	---

Ускорение СОЭ – характерный признак волчанки, но плохо коррелирующий с активностью процесса.

Парциальное тромбопластиновое время может повышаться. АТ к фосфолипидам («волчаночный антикоагулянт») способны воздействовать на свертываемость крови, вызывая удлинение тромбопластинового времени. Парadoxально, но у больных с подобными нарушениями выше риск возникновения тромбозов, чем кровотечений.

Серологические исследования: ложноположительные результаты серологических исследований на сифилис (у 5–10 %). Наличие АТ к фосфолипидам опосредует ложноположительные результаты серологических исследований на сифилис.

Иммунологические исследования

- Антиядерные антитела – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра; их отсутствие ставит диагноз СКВ под сомнение.
- Антиядерные АТ, АТ к нативной ДНК (н-ДНК), являются наиболее специфичными для СКВ, выявляются у 50–90 % больных. Этот тест может коррелировать со степенью активности СКВ и уровнем нефрита.
- Антитела к антигену Смита (анти-Sm-антитела) высокоспецифичны для СКВ, но их выявляют только у 10–30 % пациентов.

Дополнительные методы исследования

- АТ к фосфолипидам положительны в случаях СКВ, сопровождающихся антифосфолипидным синдромом.
- У больных волчаночным нефритом наблюдается снижение общей гемолитической активности комплемента (СН 50), либо его компонентов (С3 и С4).

В настоящее время имеются новые критерии СКВ, разработанные Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) group.

Классификационные критерии СКВ SLICC, 2012 г.

I. Клинические критерии

1. Острое, активное поражение кожи:

- a. Сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания).
- b. Буллезные высыпания.
- c. Токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ.
- d. Макулопапулезная сыпь.
- e. Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет.
- f. Или подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиоэктазиями).

2. Хроническая кожная волчанка:

- a. Классическая дискоидная сыпь.
- b. Локализованная (выше шеи).
- c. Генерализованная (выше и ниже шеи).
- d. Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи.
- e. Панникулит.
- f. Поражение слизистой оболочки.
- g. Отечные эритематозные бляшки на туловище.
- h. Капиллярит (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей).
- i. Дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap.

3. Язвы слизистой оболочки (в отсутствие следующих причин, таких как: васкулит, болезнь Бехчета, инфекция, вызванная вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов):

- a. ротовой полости;
- b. неба;
- c. щек;
- d. языка;
- e. носовой полости.

4. Нерубцовая алопеция: диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками (в отсутствие следующих причин, таких как: очаговая алопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа, и андрогенная)

5. Артрит:

- a. Синовит с участием ≥ 2 суставов, характеризующийся отеком или выпотом или
- b. Болезненность ≥ 2 суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 минут.

6. Серозит:

- a. Типичный плеврит в течение > 1 дня или
- b. Плевральный выпот или
- c. Шум трения плевры
- d. Типичная перикардальная боль (боль в положении лежа, купирующаяся при положении сидя с наклоном вперед) в течение > 1 дня или
- e. Перикардальный выпот или
- f. Шум трения перикарда или
- g. Электрокардиографические признаки перикардита (в отсутствие следующих причин, таких как: инфекция, уремия и перикардит Дресслера).

7. Поражение почек:

- a. Соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протенурия) в моче, > 500 мг белка за 24 ч или
- b. Эритроциты в моче ≥ 5 или цилиндры в моче ≥ 5 .

8. Нейропсихические поражения:

- a. Эпилептический приступ.

- b. Психоз.
- c. Моно-/полиневрит (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит).
- d. Миелит.
- e. Патология черпно-мозговых нервов/периферическая нейропатия (в отсутствие других причин, таких как: первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет).
- f. Острое нарушение сознания (в отсутствие других причин, в том числе токсических/метаболических, уремии, лекарственных).

9. Гемолитическая анемия:

10. Лейкопения ($< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз) (в отсутствие других причин, таких как: синдром Фелти, лекарства и портальная гипертензия) или Лимфопения ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз (в отсутствие других причин, таких как: кортикостероиды, лекарства и инфекция)

11. Тромбоцитопения: $< 100 \times 10^9/\text{л}$ по крайней мере один раз (в отсутствие других причин, таких как: лекарства, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура)

II. Иммунологические критерии:

1. Антинуклеарные тела выше уровня диапазона референс-лаборатории.

2. Анти-ДНК выше уровня диапазона референс-лаборатории (или >2 -кратного увеличения методом ELISA).

3. Анти-Sm наличие антител к ядерному антигену Sm.

4. Антифосфолипидные антитела положительные определенные любым из следующих способов:

- a. Положительный волчаночный антикоагулянт
- b. Ложноположительная реакция Вассермана
- c. Средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, gG, или IgM)
- d. Положительный результат теста на анти- $\beta 2$ -гликопротеин I (IgA, IgG, или IgM)

5. Низкий комплемент

- a. Низкий C3

- b. Низкий С4
- c. Низкий СН50

6. Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии

Достоверный диагноз СКВ устанавливают при:

- наличие 4 критериев,
- Из них должен присутствовать 1 клинический + 1 иммунологический критерий или
- Морфологические признаки волчаночного нефрита + антинуклеарные тела/анти-ДНК.

Все современные **индексы активности СКВ** основаны на количественной оценке различных комбинаций клинических и лабораторных признаков заболевания и были разработаны с целью стандартизации оценки состояния больного. Только пять индексов активности СКВ прошли валидацию и широко используются в мировой медицинской лечебной и научной практике:

1. SLEDAI Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.
2. BILAG British Isles Lupus Assessment Group.
3. SLAM Systemic Lupus Activity Measure.
4. ECLAM European Consensus Lupus Activity Measure.
5. LAI Lupus Activity Index.

Выделяют два типа индексов активности СКВ (таблица 26). К первому типу относятся методы определения общей активности заболевания. Для каждого из них итоговое значение представляет собой сумму баллов исходных показателей (SLEDAI, SLAM, ECLAM). Ко второму типу относятся специфические индексы, оценивающие активность или выраженность обострения в каждом отдельном органе и системе (BILAG).

Для оценки активности СКВ целесообразно применять индекс активности заболевания ECLAM. Для оценки эффективности патогенетической терапии целесообразно применять индекс активности SLEDAI.

Для оценки активности по SLEDAI необходимо отмечать признаки СКВ, которые присутствовали у пациента в течение 10 предшествовавших осмотру дней, независимо от степени их

Таблица 26 – Индекс активности СКВ SLEDAI
(от англ. SLE Disease Activity Index)

Системы органов	Счёт, баллы
Поражение ЦНС	8x7-56 (max)
• Судороги	8
• Психоз	8
• Общемозговые симптомы	8
• Зрительные нарушения	8
• Патология черепных нервов	8
• Головные боли	8
• Инсульт	8
Васкулит	8
Артрит	4
Миозит	4
Поражение почек	4x4-16 (max)
• Цилиндрурия	4
• Гематурия	4
• Протеинурия (>0,5 г/сут)	4
• Лейкоцитурия	4
Алоpecia	2
Язвенное поражение слизистых оболочек	2
Плеврит	2
Перикардит	2
Снижение уровня комплемента	2
Повышение титров анти-ДНК	2
Лихорадка	1
Тромбоцитопения	1
Лейкопения	1
Итого	105

тяжести, улучшения или ухудшения состояния. Максимально возможное значение SLEDAI составляет 105 баллов. По индексу SLEDAI выделяют следующие степени активности СКВ:

SLEDAI 0 баллов – нет активности.

SLEDAI 1–5 баллов – низкая активность.

SLEDAI 6–10 баллов – средняя степень активности.

SLEDAI 11–19 баллов – высокая степень активности.

SLEDAI > 20 баллов – очень высокая степень активности.

Увеличение SLEDAI между двумя визитами на 3–12 баллов интерпретируется как умеренное обострение, более чем на 12 баллов – как тяжелое обострение СКВ.

Мониторинг пациента с СКВ

1. Ежемесячный при активной СКВ.
2. Каждые 3 месяца при снижении активности.
3. Каждые полгода при достижении ремиссии.

Индекс повреждения SLICC/ACR

Представляет собой кумулятивное повреждение (поражение) органов и систем органического или функционального характера, накопленное за период болезни. Индекс повреждения (ИП) включает описание состояния 12 систем органов (42 признака). В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно СКВ или развившееся вследствие проводимой терапии), при этом учитываются только признаки, сохраняющиеся в течение 6 месяцев и более.

Раннее повреждение (1–2 года от начала СКВ) вероятнее вызывается самим заболеванием, а позднее (5–10 лет) – результат проводимой иммуносупрессивной терапии.

У 50 % пациентов ИП >0 – наблюдается через 5 лет от начала СКВ и коррелирует с повышенной смертностью.

Факторами риска органного повреждения являются:

1. Более старший возраст,
2. Высокая активность в дебюте заболевания,
3. Длительное течение СКВ с высокой активностью.

Клиническая картина характеризуется полисиндромностью. Однако, следует помнить о СКВ при осмотре больных с изолированными цитопениями, поражением ЦНС или гломерулонефритом.

Течение определяется остротой и выраженностью полисиндромного процесса.

1. Острое течение – быстрое (в течение нескольких дней) развитие мультиорганных поражение (нефрит, серозит, артрит, пневмонит, поражение ЦНС, цитопения и т.д.) встречается пре-

имущественно у детей, подростков и молодых мужчин, больные могут указать день, когда началось заболевание. Продолжительность заболевания без лечения не более 1–2 лет.

2. Подострое течение начинается незаметно (**в течение нескольких месяцев до года**), с поражения кожи и суставов, характерна волнообразность течения болезни, причем при обострениях постепенно в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы. В течение 2–3 лет развивается характерная полисиндромность с частым развитием люпус-нефрита и энцефалита.

3. Хроническое течение длительное время (в течение ряда лет) проявляется рецидивами тех или иных синдромов (полиартрит, реже полисерозит, синдром дискоидной волчанки, синдромами Рейно, Верльгофа, Шегрена, эпилептиформным синдромом). На 5–10 году присоединяются другие органные проявления (нефрит, пневмонит), т. е. постепенно развивается характерная полисиндромность. Редко развивается тяжелый люпус-нефрит и поражение ЦНС.

ЛЕЧЕНИЕ

Патогенетическая терапия СКВ основывается на подавлении иммунного воспаления ГКС и иммунодепрессантами.

Цели лечения

Достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания. Предотвращение поражения жизненно важных органов и систем, в первую очередь – почек и ЦНС. Среди обширного арсенала средств, для лечения СКВ можно выделить:

- a. Основные методы патогенетической терапии.
- b. Методы интенсивной терапии.
- c. Дополнительные методы патогенетической терапии.
- d. Вспомогательные средства.

Кортикостероиды

Местное применение. Для лечения дискоидных высыпаний, применяют мази.

Системное применение. ГКС показаны при обострении болезни, генерализации процесса с поражением серозных оболочек, почек, сердца, легких, нервной системы и других органов.

При наличии нефротического синдрома или менингоэнцефалита доза гормонов (подавляющая доза) – 1–1,5 мг на 1 кг массы в сутки. Продолжительность приема преднизолона в подавляющей дозе определяется снижением клинико-лабораторных параметров активности, а при нефротическом синдроме и мозговой симптоматике – до уменьшения клинических признаков, т. е. не менее 3 месяцев, а при необходимости до 6 месяцев и более. **При уменьшении активности патологического процесса дозу ГКС осторожно начинают снижать: поддерживающая доза составляет обычно 5–10 мг препарата, но может быть и более высокой.** При лечении ГКС могут развиваться следующие **осложнения**: синдром Иценко-Кушинга, стероидный диабет, повышение АД, нарушение менструального цикла, минерального и водного обмена, появление стероидных язв желудка и кишечника, избыточной массы тела, развитие остеопороза, психических расстройств, активация туберкулезного процесса, очаговой инфекции. Развитие стероидного психоза, усиление судорожных припадков являются противопоказанием к продолжению лечения ГКС (рисунок 52).

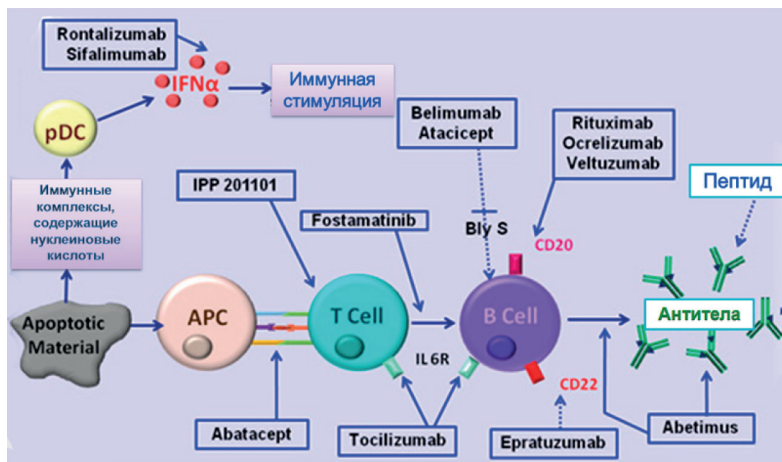


Рисунок 52. Некоторые терапевтические мишени для СКВ

Цитостатики

Цитостатические препараты необходимо подключать как можно быстрее при остром, быстро прогрессирующем течении

СКВ. Цитостатики применяют для лечения тяжелых рефрактерных к ГКС форм волчанки, генерализованного васкулита (поражение легких, ЦНС), нефрита. Кроме того, показанием к использованию цитостатических средств являются состояния, которые требуют быстрого уменьшения подавляющей дозы ГКС из-за выраженного побочного действия (быстрая значительная прибавка массы тела, чрезмерная артериальная гипертензия, стероидные диабет и психоз, выраженный остеопороз с признаками спондилопатии, аваскулярные некрозы костей) или индивидуальных особенностей больных (конституциональное ожирение, подростковый возраст или климактерический период).

Цитотоксические иммунодепрессанты при СКВ всегда применяют в сочетании с кортикостероидами. Следует подчеркнуть, что цитостатические иммунодепрессанты должны применяться длительно (от 6 мес. до 5 лет).

Циклофосфан (ЦФ) более эффективен по сравнению с азатиоприном и лейкераном (быстрее улучшается функция почек). Однако препарат обладает наибольшей токсичностью.

Из цитотоксических иммунодепрессантов, чаще всего применяют азатиоприн и **циклофосфамид (цитоксан)** в дозе $1-3 \text{ мг/кг/сут}$ (в среднем $2-2,5 \text{ мг/кг/с}$) в сочетании с $10-30 \text{ мг преднизолона}$. В этой дозе назначают препарат в течение $2-2,5 \text{ мес.}$, а затем дозу снижают до поддерживающей дозы – $50-100 \text{ мг/сут.}$, и лечение продолжают в течение многих месяцев (от 6 до 36 мес. при необходимости) при регулярном наблюдении. В дальнейшем можно возвратиться к терапии ГКС, так как резистентность к ним обычно исчезает. Реже используют **хлорамбуцил** ($0,2-0,4 \text{ мг/кг/с}$) в сочетании с низкими (25 мг) и средними (40 мг) дозами преднизолона. Целесообразно при высокой иммунологической активности начинать лечение с циклофосфамида, но через 4–5 нед. перейти на азатиоприн или лейкеран для длительного лечения.

При проведении цитостатической терапии уменьшение клинических и лабораторных признаков болезни отмечается не ранее чем через 3–4 нед. от начала лечения, а отчетливое улучшение состояния больных только через 2,5–3 мес.

Циклоспорин А (ЦсА) – одно из наиболее эффективных лекарственных средств с селективной иммуносупрессивной активностью. По характеру воздействия на синтез цитокинов ЦсА весьма близок к ГКС. Нельзя исключить, что один из важных механизмов действия ЦсА при СКВ связан с ингибированием синтеза интерферона – γ . На фоне приема больными невысоких доз препарата («терапевтическое окно» – в среднем 2–2,5 мг/кг/сут) зарегистрированы снижение активности заболевания, положительная динамика клинических проявлений СКВ, в первую очередь уменьшение суточной протеинурии, нормализация температуры, купирование артралгий, уменьшение яркости кожных высыпаний.

Мофетила микофенолат (селлсепт) представляет собой синтетический морфолиноэтиловый эфир микофенольной кислоты и является ее предшественником. Препарат дает более выраженный антипролиферативный эффект в отношении лимфоцитов и проявляет цитостатическую, а не цитотоксическую активность. Обладает ингибирующим свойством на пролиферацию мезангиальных клеток почек, подавляет образование антител. У больных СКВ с поражением почек – альтернатива азатиоприну и циклофосфану при лучшей своей переносимости. «Терапевтическое окно» селсепта составляет 2–3 г/сут и разделяется на 2 приема с интервалом в 12 часов, поддерживающая доза 1 г/сут. Рекомендуется начинать лечение с 1 г/сут при хорошей переносимости, через 2 недели дозу увеличить до 2 г/сут.

Из аминокинолиновых производных при СКВ обычно используют *плаквенил по 600 мг в день в течение 3–6 мес.*, после чего назначают 200–400 мг в день. Плаквенил имеет не только противовоспалительные, но и антиагрегантные свойства, предотвращает гиперлипидемию, оказывает умеренное антидиабетическое действие, проявляет свойства антиоксиданта, поэтому его часто назначают на очень длительные сроки (годами). Этот препарат следует назначать при поражениях кожи, суставов.

Выбор терапии при низкой или средней степени активности СКВ

А. Поражение кожи, суставов

Низкая активность

Метипред 4–6 мг в день, при достижении ремиссии – уменьшить до 2 мг.

Плаквенил 200 мг в день – 1–3 года.

Средняя степень активности, рецидивирующее течение

Метипред – 8–16 мг в день в течение 3 месяцев, при достижении стойкого улучшения снижать до 4–6 мг.

Азатиоприн – 100–150 мг или метотрексат 15–20 мг в неделю или селлсепт 1–1,5 г в течение 6 месяцев.

Б. Поражение ЦНС

Низкая активность: головные боли, легкая степень нейропатии.

Метипред – 4–6 мг в день, при достижении ремиссии – уменьшить до 2 мг.

Циклофосфан – 200 мг в/м еженедельно до достижения эффекта.

Плаквенил – 200 мг в день – 1–3 года.

Средняя степень активности: нейропатия, ментальные нарушения.

Метипред – 16–20 мг в день до достижения эффекта.

Инфузии Метипреда – 1000 мг + Циклофосфан – 1000 мг ежемесячно (6 инфузий).

Седативные препараты, антидепрессанты.

В. Поражение почек (без нарушения функции)

Низкая активность: протеинурия до 0,5 г/л, нормальный или незначительно измененный мочевого осадок.

Метипред – 4–6 мг в день, при достижении ремиссии – уменьшить до 2 мг.

Азатиоприн – 100 мг или Селлсепт – 500–1000 мг в день 6 месяцев.

Плаквенил – 200 мг в день – 1–3 года.

Средняя степень активности: протеинурия от 0,5 г/л до 1,0 г/л, незначительно измененный мочевого осадок.

Метипред – 8–16 мг в день до достижения эффекта.

Азатиоприн – 150 мг или Селлсепт 1500–2000 мг в день 6–12 месяцев.

Плаквенил – 200 мг.

Лозартан (Лозап) 50 мг в день 1 год (нефропротектор).

Интенсивная терапия (ИТ)

Наиболее известным и распространенным методом ИТ является пульс-терапия (ПТ). ПТ заключается в назначении сверхвысоких доз ГКС на короткий срок. Наиболее часто используется метилпреднизолон (МП), который в виде метилпреднизолон натрия сукцината вводят в дозе 1–2 г (или 1 г/м²) внутривенно капельно за 30–60 минут в течение 3 последовательных дней, затем ежемесячно в дозе 1 г/м² от 12 до 36 месяцев.

Основные показания к применению ИТ:

- *Активный люпус-нефрит* (особенно с нефротическим синдромом, артериальной гипертензией, быстрым повышением уровня креатинина).
- *Острое тяжелое поражение ЦНС* (менингоэнцефалит, энцефаломиелополирадикулоневрит, поперечный миелит).
- *Гематологический криз, глубокая тромбоцитопения.*
- *Язвенно- некротический кожный васкулит.*
- *Легочный васкулит.*
- *Высокая активность болезни*, резистентная к терапии.

Патофизиологическим обоснованием для применения ударных доз ГКС является их способность активно взаимодействовать с системой иммунитета и подавлять воспалительные реакции. Один из важнейших эффектов ПТ – подавление активности нейтрофилов и моноцитов и способность вызывать транзиторную лимфопению. Тормозящее воздействие ПТ на b-лимфоциты приводит к достаточно стойкому (2–4 недели) снижению уровня иммуноглобулинов и иммунных комплексов в плазме крови, что важно в случаях гиперпродукции аутоантител и повышенном уровне циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). ПТ существенно повышает эффективность лечения, приводит к быстрому улучшению клинической картины.

Наиболее эффективным в настоящее время считается внутривенное введение ударных доз ЦФ.

При активном волчаночном нефрите назначают ЦФ из расчета 1 г/м² поверхности тела или 15–20 мг на 1 кг массы тела. Добавление 1 г ЦФ во 2-й или 3-й день стандартной ПТ. В дальнейшем ЦФ в дозе 1 г/м² ежемесячно вводят на протяжении 6 месяцев, затем 1 раз в квартал на протяжении 2 лет.

У больных с тяжелым поражением ЦНС эффективен метотрексат (внутривенное введение 10 мг вместе с 20 мг дексаметазона в спинно-мозговой канал в течение 2–7 недель).

Применение синхронизированной **интенсивной** терапии в виде многомесячной программы превосходит по эффективности все известные способы лечения СКВ с неблагоприятным жизненным прогнозом. Существует несколько методик синхронной интенсивной терапии:

1) серия плазмаферезов (ПФ) из 3–6 последовательных процедур с дальнейшим коротким курсом мегадоз ЦФ внутривенно;

2) начальная серия процедур ПФ (обычно 3) синхронно с внутривенным введением ЦФ 1 г и МП 3 г и в дальнейшем по 1 процедуре ПФ в 1–3 месяца в течение года, синхронно с 1 г ЦФ и 1 г МП.

НПВС назначают в стандартных терапевтических дозировках в основном при подострых и хронических вариантах болезни, небольшой степени активности, для лечения лихорадки, суставного синдрома и серозита.

Интравенозный гамма-глобулин используют при наличии антифосфолипидных антител. Это лечение снижает температуру, уменьшает боли в суставах и тромбоцитопению.

Самым агрессивным методом лечения СКВ в настоящее время является **аутологичная трансплантация стволовых клеток** (АТСК). Несмотря на создавшееся впечатление об эффективности данного вида терапии в случаях рефрактерного и тяжелого течения СКВ, вследствие сопровождающей его высокой летальности АТСК можно рекомендовать только в наиболее тяжелых, безнадежных случаях.

Дополнительные методы

К дополнительным методам патогенетической терапии СКВ также относится применение *внутривенного иммуноглобулина (ВИГ)*. ВИГ является препаратом нормального полиспецифического иммуноглобулина, полученного из пула сывороток не менее чем 5000 доноров. При СКВ наибольшую эффективность препарата наблюдают у больных с аутоиммунными цитопениями. Абсолютным противопоказанием для применения ВИГ является дефицит IgA. Существенным лимитирующим фактором применения ВИГ является высокая стоимость лечения.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика проводится у «угрожающих» лиц, включающих, прежде всего, родственников больных, а также лиц, страдающих изолированным кожным поражением (дискоидная волчанка). Эти лица должны избегать инсоляции, переохладения, не должны подвергаться прививкам, различным физиотерапевтическим процедурам.

Вторичная профилактика проводится больным СКВ, которые должны получать адекватную длительную терапию ГКС и/или цитостатиками, направленную на предупреждение прогрессирования заболевания.

ПРОГНОЗ

В настоящее время выживаемость больных существенно возросла. Через 10 лет после установления диагноза она составляет 80 %, а через 20 лет 60 %. В начальный период болезни увеличение летальности связано с тяжелым поражением внутренних органов (в первую очередь почек и ЦНС) и интеркуррентными инфекциями, а в поздний – часто обусловлена атеросклеротическим поражением сосудов.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Антифосфолипидный синдром (АФС) являются серологическим маркером своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопению, а также другие разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические нарушения.

Истинная распространенность АФС в популяции до сих пор неизвестна, чаще встречается у лиц пожилого, чем молодого возраста. В общей популяции АФС чаще выявляется у женщин. АФС иногда обнаруживаются у больных воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, гепатит С и др.), у пациентов со злокачественными новообразованиями, на фоне приема лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, психотропные средства и др.). Однако среди больных первичным АФС отмечается увеличение доли мужчин.

ЭТИОЛОГИЯ

Причины АФС неизвестны. Возможен широкий спектр бактериальных и вирусных инфекций. Отмечено повышение частоты обнаружения антифосфолипидных антител (АФЛА) в семьях больных АФС, описаны случаи АФС (чаще первичного) у членов одной семьи и определенная связь между гиперпродукцией АФЛА и носительством некоторых антигенов главного комплекса гистосовместимости, а также генетическими дефектами компонента.

ПАТОГЕНЕЗ

АФЛА – гетерогенная популяция антител, реагирующих с широким спектром фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков. Взаимодействие АФЛА с фосфолипидами представляет собой сложный феномен, в реализации которого важную роль играют так называемые кофакторы. Установлено, что антитела к кардиолипину (АКЛ) связываются с кардиолипином в при-

сутствии “АКЛ кофактора”. Он обладает естественной антикоагулянтной активностью. АФЛА обладают способностью перекрестно реагировать с компонентами сосудистого эндотелия, подавляют синтез простациклина клетками сосудистого эндотелия, стимулируют синтез фактора Виллебранда, индуцируют активность тканевого фактора эндотелиальными клетками, стимулируют прокоагулянтную активность, ингибируют гепаринзависимую активацию антитромбина III и гепаринопосредованное образование антитромбин III-тромбинового комплекса, усиливают синтез фактора активации тромбоцитов.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В основе сосудистой патологии при АФС лежит васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации, от капилляров до крупных сосудов, включая аорту, обусловленная невоспалительным и/или тромботическим поражением сосудов и заканчивающаяся их окклюзией.

КЛИНИКА

Спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен. В рамках АФС описаны патология ЦНС, сердечно – сосудистой системы, нарушение функции почек, печени, эндокринных органов, ЖКТ (таблица 27).

С тромбозом сосудов плаценты склонны связывать развитие некоторых форм акушерской патологии.

Характерной особенностью АФС является частое **рецидивирование тромбозов**. Примечательно, что если первым проявлением АФС был артериальный тромбоз, то в последующем у большинства больных наблюдались артериальные тромбозы, а у больных первым венозным тромбозом рецидивируют венозные. Венозный тромбоз является самым частым проявлением АФС. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но нередко в печеночных, портальных венах, поверхностных и других венах. Характерны повторные эмболии из глубоких вен нижних конечностей в легкие, иногда приводящие к легочной гипертензии.

Таблица 27 – Основные клинические проявления АФС

Артериальная окклюзия	Гангрена конечностей, инсульт, окклюзия аорты, инфаркты внутренних органов
Венозная окклюзия	Периферический венозный тромбоз, венозный тромбоз внутренних органов, включая синдром Бадда-Киари, тромбоз портальных вен и надпочечниковую недостаточность
Невынашивание беременности	Рецидивирующие необъяснимые спонтанные аборты в I триместре или потеря плода во II–III триместре
Гематологические осложнения	Тромбоцитопения, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия
Кожные проявления	Сетчатое ливедо, язвы голени и др.
Неврологические проявления (не связанные с инсультом)	Хорея, судороги, ишемия мозга, синдром, напоминающий рассеянный склероз, мигрень
Почечные нарушения	Почечная недостаточность, артериальная гипертензия (АГ)
Поражения сердца	Поражение клапанов сердца, инфаркт миокарда, внутрисердечный тромбоз
Костные нарушения	Асептический некроз, транзиторный остеопороз
Катастрофический АФС	Почечная недостаточность с АГ, легочная недостаточность, неврологические нарушения, респираторный дистресс-синдром, периферическая гангрена

АФС (чаще первичный, чем вторичный) – вторая по частоте причина синдрома Бадда-Киари. Тромбоз центральной вены надпочечников может приводить к надпочечниковой недостаточности.

Тромбоз внутримозговых артерий, приводящий к инсульту и транзиторным ишемическим атакам, – наиболее частая локализация артериального тромбоза при АФС. Рецидивирующие ишемические микроинсульты иногда протекают без ярких неврологических нарушений и могут манифестировать судорож-

ным синдромом, мультиинфарктной деменцией (напоминающей болезнь Альцгеймера), психическими нарушениями.

Вариантом АФС является **синдром Снеддона**. Это понятие включает рецидивирующие тромбозы мозговых сосудов, сетчатое ливедо, а также АГ.

Описаны другие неврологические нарушения, в том числе мигренозные головные боли, эпилептиформные приступы, хорей, поперечный миелит, которые, однако, не всегда можно связать с сосудистым тромбозом. Иногда неврологические нарушения при АФС напоминают таковые при рассеянном склерозе.

Одним из частых **кардиологических признаков** АФС является поражение клапанов сердца, которое варьирует от минимальных нарушений, выявляемых только при эхокардиографическом исследовании (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов), до тяжелых пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального или трикуспидального клапанов). У некоторых больных быстро развивается очень тяжелое поражение клапанов с вегетацией, обусловленной тромботическими наслоениями, неотличимыми от инфекционного эндокардита.

Описано развитие сердечных тромбов, имитирующих миксому сердца. Тромбоз коронарных артерий является одной из возможных локализаций артериального тромбоза, связанного с синтезом АФЛА. Другой формой коронарной патологии при АФС является острый или хронический рецидивирующий тромбоз мелких внутримиекардиальных коронарных сосудов, развивающийся в отсутствие признаков воспалительного или атеросклеротического поражения основных ветвей коронарных артерий. Полагают, что этот процесс может вести к патологии миокарда, напоминающей кардиомиопатию с признаками регионарного или общего нарушения сократимости миокарда и гипертрофией левого желудочка.

Частым осложнением АФС является **АГ**, которая может быть лабильной, нередко ассоциирующейся с сетчатым ливедо и поражением церебральных артерий в рамках синдрома Снеддона, или стабильной, злокачественной, проявляющейся симптомами

гипертонической энцефалопатии. Развитие АГ при АФС может быть связано со многими причинами, в том числе с тромбозом почечных сосудов, инфарктом почек, тромбозом брюшного отдела аорты (“псевдокоарктация”) и интрагломерулярным тромбозом почек. Отмечена связь между гиперпродукцией АФЛА и развитием фибромышечной дисплазии почечных артерий.

Поражение почек при АФС связано с внутрисосудовым микротромбозом и определяется как “почечная тромботическая микроангиопатия”. Полагают, что клубочковый микротромбоз является причиной последующего развития гломерулосклероза, ведущего к нарушению функции почек.

Редким осложнением АФС является **тромботическая легочная гипертензия**, связанная как с рецидивирующими венозными эмболиями, так и с местным (*in situ*) тромбозом легочных сосудов. При обследовании больных с первичной легочной гипертензией нами обнаружено увеличение уровня АФЛА только у больных с веноокклюзивной болезнью и тромбированием легочных сосудов. Описано несколько больных с первичным АФС, у которых поражение легких характеризовалось альвеолярными геморрагиями, легочным капилляритом и микрососудистым тромбозом вплоть до развития “шокового” легкого.

Одним из наиболее характерных признаков АФС является **акушерская патология**: привычное невынашивание беременности; рецидивирующие спонтанные аборт; внутриутробная гибель плода; преэклампсия. Среди женщин с АФС частота акушерской патологии достигает 80 %. Потеря плода может наступать в любые сроки беременности, но несколько чаще в I триместре, чем во II и III. Кроме того, синтез АФЛА ассоциируется и с другими формами акушерской патологии, в том числе с поздним гестозом, преэклампсией и эклампсией, задержкой внутриутробного развития плода, преждевременными родами. Описано развитие тромботических осложнений у новорожденных от матерей с АФС, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи АФЛА.

Поражение кожи при АФС характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, такими как сетчатое ливедо,

кожные язвы, псевдоваскулитные и васкулитные поражения. Описано повышение уровня АФЛА при болезни Дего – очень редкой системной васкулопатии, проявляющейся распространенными тромбозами кожи, ЦНС и ЖКТ.

Типичным гематологическим признаком АФС является **тромбоцитопения**. Обычно количество тромбоцитов снижается умеренно ($70000-100000/\text{мм}^3$) и не требует специального лечения. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов. Нередко наблюдается Кумбс-положительная гемолитическая анемия, реже встречается синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

АФС основана в первую очередь на определении волчаночного антикоагулянта (ВА) с помощью функциональных тестов и АКЛ иммуноферментным методом с использованием иммобилизованного на твердой фазе кардиолипина. АКЛ могут относиться к различным изотипам иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA).

Выявляются положительные АКЛ класса IgG и/или IgM (определяемые при помощи стандартизованного ИФМ для b_2 -ГП-1-зависимых АКЛ) и/или положительный ВА (определяемый стандартизованным методом).

При этом положительные результаты лабораторных тестов должны быть зарегистрированы не менее 2 раз, с интервалом не менее 6 недель.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АФС

Диагностика АФС основана на определенных сочетаниях клинических признаков и титров АФЛА.

Выделяют следующие основные формы АФС:

- АФС у больных с достоверным диагнозом СКВ (вторичный АФС);
- АФС у больных с волчаночно-подобными проявлениями;
- первичный АФС;

- «катастрофический» АФС (острая диссеминированная коагулопатия/vasculopatia) с острым мультиорганным тромбозом;
- другие микроангиопатические синдромы (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитикоуремический синдром);
- HELLP-синдром (гемолиз, повышение активности печеночных ферментов, снижение содержания тромбоцитов, беременность);
- ДВС-синдром; гипопротромбинемический синдром;
- «серонегативный» АФС.

Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений непредсказуемы и в большинстве случаев не коррелируют с изменением титров АФЛА и активностью СКВ (при вторичном АФС). У одних больных АФС проявляется преимущественно венозными тромбозами, у других – инсультом, у третьих – акушерской патологией или тромбоцитопенией. Полагают, что примерно половина больных АФС страдает первичной формой заболевания. Однако вопрос о нозологической самостоятельности первичного АФС до конца не ясен. Имеются данные о том, что первичный АФС иногда может быть вариантом начала СКВ. Наоборот, у некоторых больных с классической СКВ в дебюте в дальнейшем на первый план могут выходить признаки АФС (таблица 28).

Таблица 28 – Диагностические критерии АФС

Клинические	Лабораторные
Венозный тромбоз	IgG АКЛ (умеренный/высокий титр)
Артериальный тромбоз	IgM АКЛ (умеренный/высокий титр)
Привычное невынашивание беременности	Положительный ВА-тест
Тромбоцитопения	
Примечание. Для постановки диагноза АФС необходимо наличие по крайней мере одного (любого) клинического и одного (любого) лабораторного признака; АФЛА должны выявляться не менее двух раз в течение 3 мес.	

Риск рецидивирования тромбозов особенно высок в следующих случаях:

- у больных молодого возраста с персистирующим высоким уровнем АФЛА;
- при наличии рецидивирующих тромбозов и акушерской патологии в анамнезе;
- при других факторах риска тромботических нарушений (АГ, гиперлипидемия, курение, прием оральных контрацептивов);
- при быстрой отмене непрямых антикоагулянтов;
- при высокой активности патологического процесса (при СКВ).

ЛЕЧЕНИЕ

Больным АФС назначают антикоагулянты непрямого действия и антиагреганты (низкие дозы аспирина). Больным с высоким уровнем АФЛА в сыворотке, но без клинических признаков АФС (в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе), можно ограничиться назначением небольших доз ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут). Эти пациенты требуют тщательного динамического наблюдения, так как риск тромботических осложнений у них весьма высок.

Больным как вторичным, так и первичным АФС, леченных высокими дозами непрямых антикоагулянтов (лучше всего **варфарин**), позволяет поддерживать состояние гипокоагуляции на уровне международного нормализованного отношения (МНО) более 3. Лечение глюкокортикоидами и цитотоксическими препаратами, как правило, неэффективно, за исключением случаев катастрофического АФС. Умеренная тромбоцитопения, нередко наблюдаемая при АФС, как правило, не требует лечения или корригируется небольшими дозами глюкокортикоидов. Иногда при резистентных к глюкокортикоидам формах тромбоцитопении эффективны низкие дозы аспирина, хлорохин, варфарин. У больных с тромбоцитопенией в пределах $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$ можно использовать небольшие дозы варфарина, а более существенное снижение уровня тромбоцитов диктует не-

обходимость назначения **глюкокортикоидов** или **внутривенного иммуноглобулина**.

Использование варфарина во время беременности противопоказано, так как это приводит к развитию варфариновой эмбриопатии, характеризующейся нарушением роста эпифизов и гипоплазией носовой перегородки, а также неврологическими нарушениями. Лечение средними/высокими дозами глюкокортикоидов не показано из-за развития побочных реакций как у матери (синдром Кушинга, АГ, диабет), так и у плода. Лечение гепарином в дозе 5000 ЕД 2–3 раза в день в сочетании с низкими дозами аспирина у женщин с привычным невынашиванием беременности позволяет повысить частоту успешных родов примерно в 2 – 3 раза и существенно превосходит по эффективности гормональную терапию. Однако необходимо иметь в виду, что длительная гепаринотерапия (особенно в сочетании с глюкокортикоидами) может приводить к развитию остеопороза. Сообщается об эффективности плазмафереза, внутривенного введения иммуноглобулина, препаратов простаглицина, фибринолитических препаратов, препаратов рыбьего жира у женщин с акушерской патологией. Антималярийные препараты снижают частоту тромботических осложнений у больных АФС.

ПРОФИЛАКТИКА

Таблица 29 – Общие рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у пациентов с АФС

Группа пациентов	Рекомендации
Без клинических признаков АФС, но с высоким уровнем АФЛ. Без факторов риска	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (≤ 100 мг/сут) \pm гидроксихлорохин 100–200 мг/сут (при вторичном АФС).
С факторами риска	Варфарин (МНО < 2) \pm гидроксихлорохин 100–200 мг/сут

С венозным тромбозом	Варфарин (МНО = 2–3) ± гидроксихлорохин 100–200 мг/сут
С артериальным тромбозом	Варфарин (МНО > 3) ± гидроксихлорохин 100–200 мг/сут ± ацетилсалициловая кислота в низких дозах (в зависимости от риска рецидивирования тромбозов или кровотечения)
С повторными тромбозами	Варфарин (МНО > 3) ± гидроксихлорохин 100–200 мг/сут ± ацетилсалициловая кислота в низких дозах.

ПРОГНОЗ

Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений не предсказуемы. АФС продолжает оставаться одной из наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины. Все больные АФС должны находиться под длительным диспансерным наблюдением, первоочередной задачей которого является оценка риска рецидивирования тромбозов и их профилактика (таблица 29).

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия (ССД) – прогрессирующее поли-синдромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология по типу облитерирующего эндартериолита.

По данным Американской ревматологической ассоциации, заболеваемость до 1975 г. составляла 0,6–2,3 случая на 1 млн населения; после 1975 г. – 6,3–12 случаев на 1 млн населения. ССД болеют люди различных рас, и она распространена повсеместно. ССД – заболевание с выраженным половым диморфизмом: в репродуктивном возрасте женщины болеют в 3–7 раз чаще мужчин. Максимум заболеваемости приходится на возраст 30–50 лет.

ЭТИОЛОГИЯ

1. Этиология ССД сложна и недостаточно изучена. Предполагается мультифакториальный генез ССД.

2. Этиологию ССД можно представить как сочетание генетической предрасположенности с воздействием неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов, таких как: инфекция, химические агенты, стресс, нейро-эндокринные сдвиги, травма, вибрация, охлаждение и др., играющие роль провоцирующих или триггерных факторов в развитии патологического процесса

3. Известны семейные случаи развития ССД и **склеродермической группы заболеваний (СГЗ)**, что позволило предположить, а позже и доказать генетическую предрасположенность к заболеванию, связанную с экспрессией антигенов HLA: A9, B8, B35, DR1, DR3, DR5, DR11, DR52 и C4A при ССД.

ПАТОГЕНЕЗ

Основными патогенетическими механизмами развития заболевания являются: 1) патологическое фиброзообразование, 2) иммунные нарушения, 3) расстройство микроциркуляции.

Основной нарушения фиброзообразования является активизация фибробластов кожи и гиперпродукция ими коллагена. Изменяется метаболизм соединительной ткани с повышением коллагено- и фиброзообразования. Развивается нарушение микроциркуляции с активацией и пролиферацией эндотелия и гладкомышечных клеток, редупликацией базальных мембран, утолщением стенки и сужением просвета микрососудов, вазоспазмом, агрегацией форменных элементов, стазом, деформацией и редукцией капиллярной сети (облитерирующая микроангиопатия) (рисунок 53).



Рисунок 53. Схема патогенеза при ССД

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Поражение *кожи* обычно протекает стадийно:

1. Стадия *плотного отека* микроскопически характеризуется атрофией эпидермиса с признаками вакуольной дистрофии, сглаженностью сосочков и утолщением дермы с признаками мукоидного и фибриноидного набухания, наблюдаются умеренные экссудативно-пролиферативные клеточные реакции.

2. Стадия *индурации* (склероза), при которой меняется окраска кожи (чередование депигментации и гиперпигментации), становится отчетливым сосудистый рисунок, появляются телеангиоэктазии на лице и груди. Микроскопически нарастают дистрофические и атрофические изменения в эпидермисе, склероз сетчатого слоя дермы, редукция сосудистого русла со склерозом и облитерацией просвета сосуда.

3. Стадия **атрофии** сопровождается характерным натяжением кожи, ее блеском, заострением носа, появлением кисетообразных складок вокруг рта с затруднением его полного открывания. На пальцах и кистях рук развиваются сгибательные контрактуры, в дальнейшем склеродактилия и акросклероз, а также укорочение пальцев за счет остеолиза отдельных фаланг. Микроскопически – атрофия эпидермиса, сосочкового слоя дермы, выраженный склероз.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделено 5 клинических форм: 1) диффузная; 2) лимитированная, или CREST-синдром; 3) перекрестный синдром (ССД с другими аутоиммунными заболеваниями); 4) ювенильная; 5) висцеральная.

Варианты течения: 1) острое, быстро прогрессирующее (преобладает генерализованный фиброз); 2) подострое, умеренно прогрессирующее (преобладает иммунное воспаление); 3) хроническое, медленно прогрессирующее (преобладает сосудистая патология).

Стадии заболевания: I – начальная: синдром Рейно, суставной синдром, плотный отек кожи, редко – висцериты; II – генерализованная: индурация кожи, контрактуры, поливисцеральная патология (легкие, сердце, пищеварительный тракт, реже почки); сосудисто-трофические нарушения (синдром Рейно, изъязвления); III – терминальная: далеко зашедшие периферические и висцеральные поражения, часто развивается недостаточность функции органов.

КЛИНИКА

Клиническая картина отличается полиморфностью и полисиндромностью, характерным поражением кожи, обусловившим ее название, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки).

Диффузная ССД

Отмечается генерализованное поражение кожи, включающее кожу дистальных, проксимальных отделов конечностей, лица,

шеи, туловища. При этой форме чаще поражаются внутренние органы и выявляются антитела к топоизомеразе-1 (анти-scl-70). При висцеральной ССД преобладает поражение внутренних органов и сосудов, а кожные изменения минимальные или отсутствуют. Это наиболее трудно диагностируемая форма ССД.

Кожный синдром

Является одним из ведущих синдромов, определяющих принадлежность к форме и варианту течения ССД. Кожные изменения начинаются на пальцах кистей рук практически во всех случаях ССД. Если первые очаги появляются на других участках, то следует думать об очаговой склеродермии. В очагах уплотнения атрофируются потовые железы и выпадают волосы. Возможны нарушения пигментации кожи, когда гиперпигментированные участки чередуются с гипопигментированными. При лимитированной склеродермии эти изменения локализованы на коже кистей, стоп и лица. Они определяют характерный вид больного: маскообразность, амимичность лица, симптом «кисета» за счет стягивания ротового отверстия уплотненной кожей, заострение черт лица, неполное смыкание век. На коже лица могут появляться телеангиэктазии (рисунки 54–57).



Рисунок 54. Характерный внешний вид больной при склеродермии



Рисунок 55. Телеангиэктазии на коже лица и языке при ССД



Рисунок 56. Изменения кожи в виде депигментаций и гиперпигментаций



Рисунок 57. Очаговая склеродермия

Характерны и изменения кистей: вследствие отека и индурации, кожа становится плотной, не собирается в складку; пальцы напоминают «муляжные», формируются сгибательные контрактуры пальцев. Из-за расстройств местного кровообращения развиваются изъязвления, возможно развитие гангрены и укорочения пальцев. Эти изменения кожи пальцев определяются как склеродактилия. На фоне тяжелого нарушения кровообращения пальцев возможно развитие акрального остеолита (рисунки 58–60).



Рисунок 58. Склеродактилия при ССД

Лимитированная склеродермия обычно дебютирует с синдрома Рейно, сопровождается развитием нарушений моторики пищевода, а следовательно, дисфагией. При этом варианте выявляют кальциноз – отложение гидроксипатитов в коже, которые локализуются на кистях (особенно в области проксимальных межфаланговых суставов и ногтевых фаланг). Сочетание кальци-

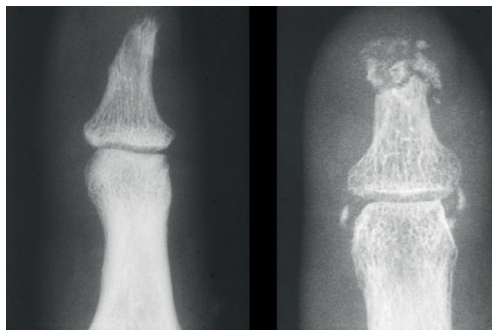


Рисунок 59. Акроостеолиз



Рисунок 60. Полный остеолит дистальных фаланг и средней фаланги 2-го правого пальца, неполный остеолит средних фаланг левой кисти и основной фаланги 2-го правого пальца. Контрактуры суставов правой кисти. Множественные кальцификаты мягких тканей. Выраженный распространенный остеопороз.



Рисунок 61. Кальцинаты кожи пальцев

ноза (С), синдрома Рейно (R), эзофагита (Е), склеродактилии (S) и телеангиэктазии (Т) называют CREST-синдромом.

Впоследствии у этих больных формируется легочная гипертензия. Характерным для лимитированной ССД является определение антител к центромере (рисунок 61).

Синдром Рейно

Это – пароксизмальное вазоспастическое симметричное расстройство артериального кровоснабжения кистей и/или стоп, иногда ушей, носа, губ, возникающее чаще под воздействием холода или волнения. Синдром Рейно имеет три последовательные фазы: ишемии, цианоза и гиперемии.

Возможно наличие висцеральных эквивалентов синдрома Рейно в сосудах сердца, легких, почек, мозга и т. д. (рисунок 62).

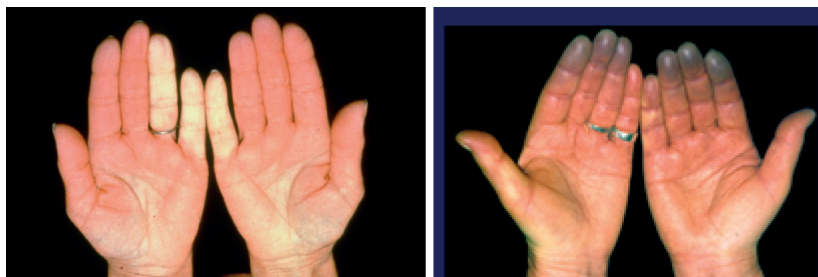


Рисунок 62. Синдром Рейно



Рисунок 63. Дигитальные язвы

Суставной синдром

Может быть, одним из первых признаков ССД. Проявляется полиартралгиями, артритом с преобладанием фиброзных измене-

ний в суставах. Возможно развитие тендовагинитов, периартритов с развитием контрактур (рисунок 63).

Мышечный синдром

Возможно поражение скелетных мышц в виде интерстициального миозита или миопатии с разрастанием соединительной ткани и атрофией мышечных волокон.

Поражение пищеварительного тракта

Наиболее часто выявляется поражение пищевода (60–70 %), которое проявляется дисфагией, диффузным расширением пищевода в верхнем (2/3) и сужением в нижнем (1/3) отделах, ослаблением перистальтики и ригидностью стенок, рефлюкс-эзофагитом, развитием пептических язв и стриктур. Возможно поражение тонкой и толстой кишки, где развиваются стаз содержимого, дилатация, дисбактериоз, позже присоединяется синдром мальабсорбции. Возможно развитие частичной непроходимости кишечника.

Органы дыхания

Поражаются у 70 % больных ССД в виде фиброзирующего альвеолита, диффузного пневмофиброза с преимущественной локализацией в базальных отделах легких, рестриктивными нарушениями, адгезивного плеврита, легочной гипертензии. Характер пневмофиброза при ССД центростремительный.

Поражение сердца

Является основной причиной внезапной смерти больных. Характерны процессы фиброзирования и поражения мелких сосудов (при интактности основных коронарных артерий). Развиваются интерстициальный миокардит, кардиофиброз (очаговый, диффузный), ишемия миокарда, нарушения ритма, проводимости, недостаточность кровообращения. Возможно формирование пороков сердца (недостаточность или пролапс митрального клапана).

Поражение почек

Клинически выявляется у 1/3 больных в виде:

1) острой склеродермической нефропатии (склеродермический почечный криз, связанный с развитием кортикальных некрозов);

- 2) хронической субклинически протекающей нефропатии;
- 3) возможно развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита;
- 4) о системном и активном течении заболевания свидетельствует поражение почек по типу очагового или диффузного гломерулонефрита;
- 5) возможно развитие «ятрогенного нефрита», так как основной базисной терапией является D-пеницилламин, обладающий нефротоксичностью.

Острая склеродермическая почка

В основе развития лежит тяжелая сосудистая патология: мукоидное набухание междольковых артерий, фибриноидный некроз афферентных артериол с почти тотальным повреждением и исключением гломерулярного аппарата (множественные кортикальные некрозы), быстрым развитием острой почечной недостаточности с летальным исходом. Острая склеродермическая почка диагностируется клинически на основании внезапного появления злокачественной артериальной гипертензии с тяжелой ретинопатией и бурного развития почечной недостаточности (катастрофический рост креатинина).

Поражение нервной и эндокринной систем

ЦНС поражается относительно редко, и патология связана с вазоспазмом и органическим поражением сосудов: головные боли, ишемические и геморрагические инсульты. Еще реже наблюдаются энцефалиты, психотические расстройства. Поражение периферической нервной системы чаще проявляется полиневритическим синдромом, реже явлениями радикулоневрита. Эндокринная патология также связана с сосудистыми фиброзными изменениями желез внутренней секреции.

Общие симптомы (степень их выраженности свидетельствует об активности процесса при ССД):

- 1) лихорадка или субфебрилитет;
- 2) потеря массы тела;
- 3) лимфаденопатия;
- 4) утомляемость;
- 5) слабость.

Перекрестная форма или overlap-синдром с другими заболеваниями соединительной ткани, встречается несколько чаще:

1. ССД + дермато/полимиозит;
2. ССД + ревматоидный артрит;
3. ССД + признаки системной красной волчанки и др.

Диагностические критерии ССД (АРА)

Большой критерий: проксимальная склеродермия: симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев и проксимально от пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов. Изменения могут затрагивать лицо, шею, туловище (грудная клетка и живот).

Малые критерии

1. Склеродактилия: перечисленные выше изменения, ограниченные пальцами.
2. Дигитальные рубчики – участки западения кожи на кончиках пальцев или потеря вещества подушечек пальцев.
3. Двусторонний базальный легочной фиброз: двусторонний ретикулярный тип линейных или линейно-модулярных уплотнений, которые наиболее выражены в базальных отделах на стандартных рентгенограммах.

У больного должен быть большой критерий либо два малых критерия.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Определение антинуклеарных антител к топоизомеразе-1 (анти-scl-70), коррелирующее с диффузным вариантом ССД и антител к центромере, встречающихся при лимитированной форме ССД.
2. Умеренное увеличение СОЭ, гамма-глобулинов, ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов, антинуклеарных антител.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Первичный синдром Рейно развивается у молодых женщин и проявляется только приступообразным изменением цвета кистей и их онемением, ему присуще более мягкое течение, отсут-

ствие поражения кожи, внутренних органов; не выявляются трофические нарушения. При капилляроскопии ногтевого ложа не наблюдаются аваскулярные поля, отсутствуют антинуклеарные антитела, в том числе анти-scl-70 и антицентромерные антитела.

Кроме ССД, вторичный синдром Рейно может развиваться при:

- 1) СКВ, нередко в сочетании с АФС (до 20–40 % случаев);
- 2) синдроме Шегрена (80 % случаев);
- 3) смешанном заболевании соединительной ткани (более 80 % случаев);
- 4) РА (до 5 % случаев);
- 5) системных васкулитах (болезнь Бюргера и болезнь Такаюсу);
- 6) гипервязкости крови, связанной с криоглобулинемией, полицитемией, макроглобулинемией Вальдестрема;
- 7) лечении некоторыми лекарственными препаратами: б-блокаторами, блеомицином, винбластином, клофелином, эрготамином.

Другим направлением дифференциальной диагностики является исключение СГЗ: склередема Бушке; диффузный эозинофильный фасцит. При СГЗ не выявляется феномен Рейно, отсутствуют другие сосудистые и висцеральные проявления, присущие ССД, характерна иная, чем при ССД, локализация кожного синдрома. При склередеме Бушке наблюдается индуративное поражение тканей шеи, лица, верхнего отдела груди с доминированием патологического процесса в подкожной клетчатке. При диффузном эозинофильном фасците преобладают индуративные изменения конечностей, в основном предплечий, голеней, причем патологический процесс локализован в фасциях.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ССД

1. Основное место в лечении ССД занимают сосудистые, противовоспалительные, иммуносупрессивные и антифибротные препараты.

2. ГКС показаны при прогрессирующем диффузном поражении кожи и явных клинических признаках воспалительной актив-

ности (серозит, миозит, ИПЛ, рефрактерный синовити/или теносиновит) в небольших дозах – до 15–20 мг/с, так как прием ГКС увеличивает риск развития склеродермического почечного криза (СПК).

Синдром Рейно и дигитальные язвы

1. АК группы дигидропиридина, главным образом нифедипин, является препаратом первой линии для лечения синдрома Рейно, ассоциированного с ССД^А.

2. Для уменьшения частоты и выраженности побочных реакций, предпочтительными являются длительно действующие антагонисты кальция.

3. Простаноиды для в/в применения (илопрост, аллпростадил) назначаются для лечения выраженного синдрома Рейно при неэффективности антагонистов кальция.

4. Бозентан рекомендуется для лечения множественных и рецидивирующих дигитальных язв у больных с диффузной ССД при неэффективности антагонистов кальция и простаноидов. Бозентан в начальной дозе 62,25 мг 2р/с – 4 недели, затем 125 мг 2 р/с – 12 недель

Поражение кожи

1. Д-пеницилламин рекомендуется на ранней стадии (в течение первых 5 лет болезни) или при нарастании выраженности и распространенности уплотнения кожи у больных диффузной системной склеродермией.

2. Рекомендуется прием низкой или средней дозы Д-пеницилламина (250–500 мг/с), в зависимости от распространенности уплотнения кожи.

3. Для лечения ранней диффузной ССД рекомендуется метотрексат в дозах 10–15 мг/сут.

4. Микофенолата мофетил (ММФ) в терапевтической дозе 2 г/день приводит к снижению кожного счета

Интерстициальное поражение легких

1. Основное занимает Циклофосфамид (ЦФ)^А в сочетании с ГКС.

2. ЦФ назначают внутривенно в дозах 500 мг/м² – 750 мг/м² в месяц или перорально в дозах 1 мг/кг/день – 2 мг/кг/день в зависимости от эффективности и переносимости препарата.

3. Длительность курса ЦФ должна быть не менее 6 месяцев.
4. В случае неэффективности или непереносимости терапии ЦФ возможно применение других иммуносупрессивных препаратов: Микофенолата Мофетила, Азатиоприна, Циклоспорина А.
5. ММФ назначают с дозы 1000 мг/сут (в два приёма), увеличивая её до 2000 мг/сут. (в два приёма) в случае хорошей переносимости.
6. Для лечения ИПЛ при ССД преднизолон применяется перорально в дозах 10–15 мг/сут в сочетании с иммуносупрессантами.
7. При неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессировании лёгочного фиброза показана трансплантация лёгких при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжёлого гастроэзофагеального рефлюкса.

ЛАГ, ассоциированная с ССД

1. Бозентан (неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов) в дозе 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 недель, затем дозу повышают до поддерживающей – 125 мг 2 раза в день может быть использован в лечении ЛАГ у больных ССД.
2. Силденафил 50 мг/с с повышением до 100 мг/с может быть применен для лечения ЛАГ, обусловленной ССД.
3. Ситаксентан в дозе 100-300 мг/с также может быть применен при ЛАГ, обусловленной ССД.

Склеродермический почечный криз

1. Лечение начинают с каптоприла, назначая по 6,25–12,5 мг каждые 8 часов, и постепенно увеличивают дозу до максимальной – 50 мг 3 раза/с. В начале лечения ежедневное увеличение дозы иАПФ должно снижать уровень САД на 10–20 мм рт. ст., так как слишком быстрое снижение АД (также как и гиповолемиа) может привести к нежелательному снижению почечной перфузии (усугублению ишемии).
2. При стабилизации АД можно перейти на прием иАПФ более длительного действия. Каптоприл не отменяют, даже если функция почек продолжает ухудшаться. Если на фоне максимальной дозы каптоприла АД не нормализуется в течение 72 часов, добавляют блокаторы кальциевых каналов, нитраты (осо-

бенно при появлении застойных явлений в легких) или другие вазодилатирующие средства.

3. При сохранении олигурической стадии ОПН рассматривается вопрос о гемодиализе.

4. Восстановление или улучшение функции почек после СПК происходит медленно, в течение 2 лет. Если после этого срока сохраняется потребность в гемодиализе, следует ставить вопрос о трансплантации почки.

При поражении ЖКТ

1. При желудочно-пищеводном рефлюксе и гастроэзофагеально-рефлюксной болезни показано дробное питание, сон на кровати с приподнятым головным концом, нежелательно ложиться в течение 2-х часов после приема пищи, нужно отказаться от приема жирной пищи, курения и приема алкоголя.

2. Медикаментозная терапия включает применение антисекреторных препаратов, в первую очередь – ИПП (омепразол 20–40 мг) и прокинетиков (метоклопрамид, домперидон) и эритромицин.

3. При развитии синдрома мальабсорбции, обусловленного избыточным бактериальным ростом, показано проведение антибиотикотерапии: тетрациклин – 250 мг 4 р/с, доксициклин – 0,1 2 р/с, амоксиклав – 875 мг 2 р/с, цефалексин – 250 мг 4 р/с, ципрофлоксацин – 500 мг 2 р/с, норфлоксацин – 400 мг 2 р/с, метронидазол – 250 мг 3 р/с. Длительность курса – 10 дней, при недостаточной эффективности курс продлевают до 3–4-х недель.

При поражении сердца

1. Развитие склеродермического поражения сердца (перикардит, миокардит, нарушения ритма и проводимости) ухудшает прогноз заболевания в целом.

2. Лечение проводится ГКС, иммуносупрессантами, широко используются антиаритмические препараты, а также весь арсенал сердечно-сосудистых препаратов.

3. Применение циклофосфана в больших дозах (600–750 мг/м²) в болюсном режиме может оказывать кардиотоксическое действие, особенно у больных пожилого возраста.

Поражение суставов

1. В зависимости от выраженности артрита назначаются гидрохлорохин, метотрексат (с осторожностью при одновременном поражении легких) или сульфасалазин в виде монотерапии при общей низкой активности болезни или в сочетании с низкими дозами ГКС.

При воспалительных миопатиях назначают ГКС как монотерапию или в сочетании с метотрексатом.

1. Дозы ГКС, необходимые для курации пациентов с ССД, могут быть ниже, чем при идиопатических воспалительных миопатиях, особенно у пациентов, позитивных по PM/ScI – антителам.

Простагландин Е 1 (альпростадил) применяют для лечения больных ССД с генерализованным синдромом Рейно и тяжелыми язвенно-некротическими поражениями конечностей, отличающимися при ССД упорным непрерывно рецидивирующим течением и торпидностью к проводимой терапии.

Благодаря многоплановому фармакологическому действию альпростадил (вазодилатация, подавление активности и агрегации тромбоцитов, антирадикальное действие, повышение деформируемости эритроцитов) можно ожидать и системный эффект препарата.

Вводится в/в или внутриаартериально в дозах 20–40–60 мг альпростадил (предварительно разведенного физиологическим раствором). Введение осуществляется в течение 120–360 мин соответственно, до 20 инфузий на курс.

Положительный эффект заключается в уменьшении или исчезновении болей, снижении частоты и продолжительности приступов Рейно, частичном или полном заживлении язв. Положительное действие препарата выявлялось нередко после 2–3 инфузий.

Базисная терапия

Основные фармакологические эффекты Д-пенициллина:

1. Подавление синтеза коллагена, связанное с:
 - препятствием поперечному связыванию и созреванию коллагена;

- нормализацией соотношения между растворимыми и нерастворимыми фракциями коллагена, что подавляет склероз в тканях;
- снижением уровня патологических макроглобулинов, в том числе ревматоидного фактора;
- торможением хемотаксиса лейкоцитов и выделением противовоспалительных лизосомальных ферментов;
- угнетением Т-хелперной функции;
- ингибированием синтеза ДНК, РНК, ведущей к иммуносупрессии.

2. Комплексообразующая активность в отношении ионов Са, Сu, Pb, Fe, Hg.

При применении препарата показан ежемесячный контроль за:

- 1) развернутой гемограммой (исключить развитие лейко- и тромбоцитопении),
- 2) общим анализом мочи (исключить развитие протеинурии, гематурии),
- 3) при протеинурии менее 0,3 г/сут показан более тщательный контроль, при превышении этого уровня – отмена препарата,
- 4) исследование функций печени необходимо осуществлять не реже 1 раза в 3 мес.

Аминохинолиновые препараты (хлорохин – 0,25 мг/сут, гидроксихлорохин – 0,2–0,4 мг/сут) применяют при выраженном суставном синдроме, непереносимости D-пенициллина.

Сосудистая терапия проводится постоянно, начиная с ранних этапов развития ССД – от синдрома Рейно, его висцеральных эквивалентов до язвенно-некротических осложнений, острой склеродермической почке. Применяются вазодилататоры, дезагреганты и ангиопротекторы: пентоксифиллин, дипиридамол, клопидогрель, альпростадил.

Локальная терапия

Чаще используется при лимитированной и очаговой склеродермии:

- 1) электрофорез лекарственных средств;
- 2) обкалывания (подкожно) лидазой;
- 3) аппликации ронидазы, диметилсульфоксида;

- 4) лазер, ультразвуковая терапия;
- 5) тепловые процедуры.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика проводится у «угрожающих» лиц со склонностью к вазоспастическим реакциям, с очаговой формой склеродермии, а также родственников больных, страдающих различными диффузными заболеваниями соединительной ткани. Эти лица не должны подвергаться воздействию провоцирующих факторов, таких как охлаждение, вибрации, инфекции, воздействие химических веществ.

Больные с ССД должны продолжать подобранную поддерживающую терапию.

ПРОГНОЗ

Прогноз при ССД неблагоприятный и зависит от клинической формы и течения заболевания. Риск смерти при ССД в 4,7 раза выше, чем в популяции. Предикторами неблагоприятного прогноза являются: диффузная форма, возраст начала болезни старше 45 лет, мужской пол, фиброз легких, легочная гипертензия, поражение почек в первые три года болезни, высокий уровень СОЭ, протеинурия в начале болезни.

ДЕРМАТОМИОЗИТ

Дерматомиозит (ДМ) – диффузное прогрессирующее воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции кожи в виде эритемы и отека, с частым поражением внутренних органов.

У 30 % больных поражение кожи отсутствует, в этом случае заболевание называется **полимиозитом (ПМ)**.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология идиопатического ДМ/ ПМ неизвестна. Предполагается роль вирусной инфекции и генетических факторов. Наибольшее внимание уделяется пикарновирусам (особенно эховирусам), Коксаки-вирусам. Хроническая вирусная инфекция персистирует в мышцах и вызывает вторичный иммунный ответ с развитием полимиозита. Имеет значение также антигенная мимикрия (сходство антигенной структуры вирусов и мышц), обуславливающая появление перекрестных антител (аутоантител) к мышцам с последующим образованием иммунных комплексов.

Генетические факторы также играют большую роль в развитии заболевания. Иммуногенетическим маркером ДМ/ ПМ являются определенные HLA-антигены. При ДМ у детей и взрослых наиболее часто встречается сочетание HLA B₈ и DR₃, а при ПМ, ассоциированном с диффузными болезнями соединительной ткани, сочетание HLA B₁₄ и B₄₀.

Предрасполагающими или триггерными (пусковыми) факторами развития болезни являются: обострение очаговой инфекции, физические и психические травмы, переохлаждения, перегревания, гиперинсоляция, вакцинация, лекарственная аллергия.

ПАТОГЕНЕЗ

Основным *патогенетическим* фактором ДМ/ПМ является аутоиммунный механизм, появление аутоантител, направленных против цитоплазматических белков и рибонуклеиновых кис-

лот, входящих в состав мышечной ткани. Развитию аутоиммунных механизмов способствуют дисбаланс в соотношении Т- и В-лимфоцитов и снижение Т-супрессорной функции.

Специфические для идиопатического ДМ/ПМ антитела подразделяются на 4 группы:

- I группа – антитела к аминокацилсинтетазам тРНК, в т.ч. анти-Jo-1 (аминокацилсинтетазы катализируют связывание отдельных аминокислот с соответствующей тРНК);
- II группа – антитела, реагирующие с частицами сигнального распознавания (эти частицы обеспечивают перенос синтезированных белковых молекул к эндоплазматической сети);
- III группа – антитела к Mi-2 (белково-ядерный комплекс с неизвестной функцией);
- IV группа – антитела, связывающиеся с фактором i-a (обеспечивает перенос аминокацил-тРНК к рибосомам и цитоплазматическим субстанциям с неизвестной функцией).

Названные миозитспецифические антитела встречаются у 40–50 % больных при дерматомиозите (полимиозите). Анти-Mi-2 более характерны для ДМ, анти-Jo-1 – для ПМ.

Миозит – специфические антитела, циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы вызывают иммуновоспалительный процесс в мышцах (поперечно-полосатых и гладких). Кроме того, большое патогенетическое значение имеет цитотоксический эффект Т-лимфоцитов против клеток мышечной ткани.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Воспалительные изменения в мышцах носят очаговый характер. Воспалительные инфильтраты состоят преимущественно из лимфоцитов и гистиоцитов, плазматических клеток, эозинофилов, они локализуются в межмышечной соединительной ткани, вокруг мелких сосудов, в том числе перивенулярно в мышцах, характерны также некроз мышечных волокон и вакуолярная дистрофия их. При хронизации процесса мышечные волокна атрофируются.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДМ/ПМ

Происхождение:

1. Первичный идиопатический полимиозит (ПМ).
2. Первичный идиопатический дерматомиозит (ДМ).
3. Миозит, ассоциированный с другими системными СЗСТ.
4. Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ).
5. Миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями.
6. Миозит с включениями (inclusion-body myositis).
7. Гранулематозный миозит.
8. Эозинофильный миозит.
9. Миозит при васкулитах.
10. Орбитальный миозит (глазных мышц).
11. Фокальный (узелковый) миозит.
12. Оссифицирующий миозит.

Течение:

1. Острое.
2. Подострое.
3. Хроническое.

Периоды:

1. Продромальный: от нескольких дней до месяца.
2. Манифестный: с кожным, мышечным, общим синдромами.
3. Дистрофический, или кахектический, терминальный, период осложнений.

Степени активности: I, II, III.

КЛИНИКА

Начало заболевания обычно постепенное. Больные жалуются на неуклонно прогрессирующую слабость в проксимальных группах мышц верхних и нижних конечностей. У некоторых больных мышечная слабость нарастает в течение 5–10 лет. Менее характерно острое начало, когда в течение 2–4 недель появляются резкие боли и слабость в мышцах, повышение температуры тела и быстро развивается тяжелое состояние больного. Иногда первыми предшествующими симптомами болезни бывают кожные сыпи, синдром Рейно, полиартралгии.

Поражение мышц является ведущим признаком болезни. Особенно характерна резко выраженная слабость проксимальных отделов мышц верхних и нижних конечностей, а также мышц шеи. Больному трудно подняться с постели, умыться, причесываться, одеваться, войти в транспорт. В очень тяжелых случаях больные не могут приподнять голову с подушки и удержать ее (голова падает на грудь), не могут ходить без посторонней помощи, удерживать в руках даже не тяжелые предметы. При вовлечении в патологический процесс мышц глотки, пищевода, гортани нарушается речь, появляются приступы кашля, затруднение при глотании пищи, поперхивание. Дистальные отделы мышц рук и ног поражаются реже, и в меньшей степени. При исследовании мышц отмечаются болезненность, отечность, при длительном течении болезни (особенно полимиозита) возможна мышечная атрофия. При поражении межреберных мышц и диафрагмы нарушается вентиляционная функция легких, что способствует развитию пневмоний. Мышцы лица и глазные мышцы поражаются чрезвычайно редко.

Поражение кожи – характерный признак дерматомиозита, проявляется следующими симптомами (рисунки 64–66):

- эритематозно-пятнистая сыпь в области верхних век (периорбитальный отек и эритема в виде «очков»), скуловых костей, крыльев носа, носогубной складки, в области верхних отделов грудины, спины, локтевых, коленных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов;
- симптом Готтрона (эритематозные шелушащиеся пятна в области проксимальных межфаланговых суставов пальцев рук);
- покраснение и шелушение кожи ладоней;
- окологонгтевая эритема, исчерченность и ломкость ногтей;
- пойкилодерматомиозит – чередование очагов пигментации и депигментации с множеством телеангиэктазий, истощением кожи, ее сухостью и гиперкератозом;
- при длительном течении заболевания кожа становится атрофичной с участками депигментации.



Рисунок 64. Папулы Готтрона



Рисунок 65. Лиловая эритема параорбитальной зоне

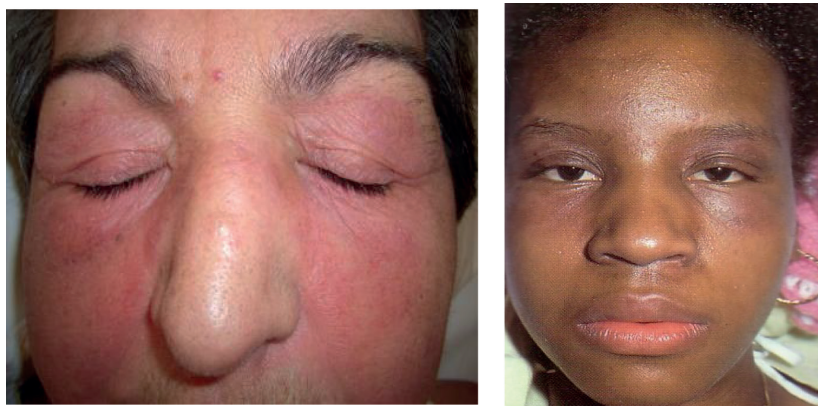


Рисунок 66. Параорбитальный отек и эритема

Поражение слизистых оболочек проявляется конъюнктивитом, стоматитом, гиперемией, отеком в области неба, задней стенки глотки.

Суставный синдром для ДМ (ПМ) малохарактерен, однако может наблюдаться. Поражаются преимущественно мелкие суставы кистей, лучезапястные, реже локтевые, плечевые, коленные, голеностопные суставы. Наблюдаются болезненность, отек, гиперемия кожи, ограничение подвижности названных суставов. Следует отметить, что суставной синдром полностью обратим под влиянием глюкокортикоидов, деформация суставов нехарактерна. Хронический деформирующий артрит развивается очень редко и, главным образом, у больных, в крови которых имеются антитела к Jo-1-антигену.

Кальциноз – характерный признак хронического ювенильного дерматомиозита, реже наблюдается у взрослых. Кальцификаты располагаются подкожно или внутрикожно и внутрифасциально вблизи пораженных мышц и в пораженных мышцах, преимущественно в области плечевого и тазового пояса. Отложения кальция возможны также в проекции локтевых и коленных суставов, ягодиц.

Массивная кальцификация тканей может вызвать инвалидизацию больных. Подкожное отложение кальцинатов может вызвать изъязвление кожи и выход соединений кальция в виде крошковатых масс.

Поражение сердца наблюдается часто у больных ДМ (ПМ) и характеризуется следующими проявлениями:

- миокардит, миокардиофиброз: тахикардия, умеренное расширение границ сердца, приглушение тонов, чаще в области верхушки, аритмии, артериальная гипотензия, на ЭКГ – атриовентрикулярная блокада различных степеней, изменения зубца Т, смещение интервала ST книзу от изолинии;
- перикардит бывает редко, описаны случаи развития констриктивного перикардита.

Поражение легких обусловлено развитием интерстициальной пневмонии, фиброзирующего альвеолита, гиповентиляцией

(поражение межреберных мышц, мышц диафрагмы), аспирацией при нарушениях глотания и проявляется одышкой, обильной, рассеянной по всем легочным полям крепитацией, иногда сухими хрипами, кашлем. При рентгенологическом исследовании легких выявляется базальный пневмосклероз.

Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется снижением аппетита, дисфагией, нередко болями в животе. В основе этих проявлений лежит нарушение функции мышц глотки, пищевода, васкулиты желудочно-кишечного тракта. Приблизительно у 30 % больных наблюдается увеличение печени и нарушение ее функциональной способности.

Поражение почек наблюдается очень редко. У отдельных больных наблюдается гломерулонефрит, характеризующийся протеинурией, очень редко – нефротическим синдромом.

Поражение нервной системы малохарактерно. Может наблюдаться в отдельных случаях резко выраженный полиневрит; наиболее часто имеются выраженные вегетативные дисфункции.

Поражение эндокринной системы наблюдается в виде снижения функции половых желез, надпочечников при тяжелом течении заболевания.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ (АРА, 1990)

Основные

1. Характерное поражение кожи: периорбитальный отек и эритема (симптом «очков»); телеангиэктазии, эритема на открытых участках тела (лицо, шея, верхняя часть груди, конечности).

2. Поражение мышц (преимущественно проксимальных отделов конечностей), выражающееся в мышечной слабости, миалгиях, отеке и позже – атрофии.

3. Характерная патоморфология мышц при биопсии (дегенерация, некроз, базофилия, воспалительные инфильтраты, фиброз).

4. Увеличение активности сывороточных ферментов – креатинфосфокиназы, альдолазы, трансаминаз на 50 % и более по сравнению с нормой.

5. Характерные данные электромиографического исследования.

Дополнительные

1. Кальциноз.
2. Дисфагия.

Диагноз дерматомиозита достоверен:

- при наличии трех основных критериев и сыпи;
- при наличии 2 основных, 2 дополнительных критериев и сыпи.

Диагноз дерматомиозита вероятен:

- при наличии первого основного критерия;
- при наличии двух остальных из основных критериев;
- при наличии одного основного и двух дополнительных критериев.

Диагноз полимиозита достоверен при наличии не менее четырех критериев.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

1. Общий анализ крови: у части больных признаки умеренной анемии, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, реже – лейкопения, эозинофилия, СОЭ увеличивается соответственно активности патологического процесса.

2. Биохимический анализ крови: повышение содержания α_2 и γ -глобулинов, серомукоида, фибрина, фибриногена, сиаловых кислот, миоглобина, гаптоглобина, креатина, активности креатинфосфокиназы (нормальный уровень КФК при тяжелой мышечной атрофии и при наличии в крови ингибитора КФК), трансаминаз, особенно АсАТ, ЛДГ и альдолазы, что отражает остроту и распространенность поражения мышц. Возможно повышение уровня мочевой кислоты.

3. Иммунологические исследования крови: снижение титра комплемента, в небольшом титре РФ, в небольшом количестве и закономерно – LE-клетки, антитела к ДНК, снижение количества Т-лимфоцитов и Т-супрессорной функции, повышение содержания IgM и IgG и снижение – IgA; HLA B₈, DR₃, DR₅, DRW₅₂, высокие титры миозитспецифических антител.

4. Исследование биоптатов кожно-мышечного лоскута: тяжелый миозит, потеря поперечной исчерченности, фрагмен-

тация и вакуолизация мышц, круглоклеточная инфильтрация, атрофия и фиброз их. В коже – атрофия сосочков, дистрофия волосяных фолликулов и сальных желез, изменения коллагеновых волокон, периваскулярная инфильтрация.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Электромиограмма: тяжелые мышечные изменения – короткие волны с полифазовыми изменениями, фибриллярные осцилляции в состоянии покоя.

2. ЭКГ: диффузные изменения, нарушения ритма и проводимости.

3. Рентгенологическое исследование способствует уточнению степени поражения мягких тканей и внутренних органов. Рентгенограммы следует проводить с помощью мягкого излучения, чтобы получить структуру мягких тканей. В острой стадии ДМ мышцы выглядят более прозрачными, отмечаются просветления. При хроническом ДМ появляются кальцификаты в мягких тканях. В легких определяется интерстициальный фиброз, преимущественно базальных отделов, кальцификаты плевры. Сердце увеличено в размерах. В костях может быть умеренный остеопороз.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

На ранней стадии ДМ преобладают поражения кожи, общая слабость, а проксимальная мышечная слабость, увеличение КФК могут быть выражены в меньшей степени или вообще отсутствовать.

Дифференциальная диагностика ПМ более сложна и требует исключения более широкого круга заболеваний, сопровождающихся мышечной слабостью, увеличением КФК. При наследственных мышечных заболеваниях (мышечная дистрофия Дюшенна, Беккера) следует учитывать семейный анамнез. При миастении, синдроме Ламберта-Итона и метаболических миопатиях характерным признаком является эпизодически возникающая мышечная слабость, резко усиливающаяся после физической нагрузки.



Рисунок 67. Алгоритм диагностического поиска и дифференциальный диагноз у пациентов с мышечной слабостью (не получающих ГКС)

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения:

1. Сохранение качества жизни.
2. Достижение клиничко-лабораторной ремиссии заболевания.

Ведущая роль в лечении ПМ/ДМ отводится ГКС.

Основные принципы лечения ГКС:

- **Раннее начало** терапии (в течение первых трех месяцев от начала симптомов) ассоциируется с благоприятным прогнозом.
- **Адекватная инициальная доза ГКС:** в зависимости от тяжести заболевания начальная доза колеблется от 1 до 2 мг/кг/сут.
- **Ежедневный** прием ГКС. Суточную дозу ГКС в начале лечения следует делить на 3 приема (оценивая ее переносимость) в течение первой половины дня, затем перевести пациента на прием полной дозы ГКС **в утренние часы.**
- **Оценка эффективности** терапии проводится через 2–4 недели от начала терапии ГКС. Положительный эффект терапии расценивается при начавшемся снижении

уровня КФК, АСТ, АЛТ, уменьшении интенсивности кожных проявлений, нарастании мышечной силы.

Отсутствие положительной динамики в течение 4 недель требует повторного проведения дифференциального диагноза с фенотипически схожими нозологиями, включающими в клинической картине миопатический синдромам, в том числе пересмотра морфологического материала.

Длительность инициальной дозы ГКС составляет в среднем 2,5–3 месяца.

Снижение дозы ГКС начинается при нормализации уровня КФК в сыворотке крови, исчезновении спонтанной активности при и-ЭМГ, нарастании мышечной силы, объема движений и проводится под строгим клинико-лабораторным контролем. Доза ГКС постепенно снижается по $\frac{1}{4}$ дозы от исходной в месяц, в среднем по $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{4}$ таблетки в 5–7–10 дней до достижения поддерживающего уровня. Темп снижения зависит от исходной дозы ГКС и степени активности болезни. Чем ниже доза ГКС, тем медленнее ее снижение.

Поддерживающая доза ГКС индивидуальна: 5–10, реже – 15 мг/сутки, и зависит от клинико-иммунологического подтипа болезни, возраста больного. При ЮДМ известны случаи клинико-лабораторной ремиссии на фоне длительной отмены терапии. Полная отмена ГКС у взрослых пациентов, как правило, ведет к обострению болезни, даже если они несколько лет находились в состоянии полного клинического ответа.

Пульс-терапия ГКС у взрослых пациентов не является основополагающей при ПМ/ДМ и не служит поводом для применения меньших (не адекватных) доз ГКС, назначаемых внутрь как в острый период болезни, так и при ее обострении.

Потенциальные показания к подключению иммуносупрессивной терапии

- Принадлежность больных к клинико-иммунологическим подтипам ПМ/ДМ, особенностью которых является заведомо «плохой ответ» на терапию ГКС: АСС с фиброзирующим альвеолитом (ФА), у пациентов антител к SRP.
- Язвенно-некротический васкулит.

- Обострение заболевания при снижении дозы ГКС. Стероидрезистентность у больных, ранее получавших неадекватно малые дозы ГКС. Неэффективность ГКС в течение трех месяцев.
- Тяжелые побочные эффекты ГКС, лимитирующие назначение адекватной дозы ГКС (неконтролируемые сахарный диабет или АГ, острая язва желудка, множественные остеопоротические переломы).

Рекомендации по лечению ПМ/ДМ соответственно наиболее тяжелым синдромам ИПЛ с синдромом ФА при антицитетазном синдроме (АСС)

- Наиболее тяжелым и плохо контролируемым монотерапией ГКС при ПМ/ДМ синдромом является АСС. Плохой прогноз определяется вовлечением в патологический процесс легочной ткани – интерстициальное поражение легких (ИПЛ) с развитием ФА.
- Объем терапии и выбор препарата (в сочетании с ГКС) определяется тяжестью ИПЛ (по данным КТ и функциональных легочных тестов: форсированной ЖЕЛ, DLCO и с учетом анамнеза (ранее применяемые иммуносупрессивные препараты)).
- Основное место в лечении ИПЛ занимает ЦФ, назначаемый внутривенно в дозе 500 мг/м² – 750 мг/м² мг в месяц в сочетании с ГК^А.
- Длительность ЦФ должна быть не менее 6 месяцев^С
- Контроль эффективности ЦФ осуществляется по динамической оценке (1 раз в 6 месяцев) форсированной ЖЕЛ, показателей DLCO^А, а также данных КТ легких высоких разрешений.
- При агрессивном течении ФА при выраженном снижении ЖЕЛ и DLCO, а также, в случае неэффективности ранее применяемой терапии ЦФ, целесообразно применение ритуксимаба.
- Применение мофетила микофенолата рассматривается в качестве терапии «второго» ряда при ИПЛ в случае невозможности применения ЦФ или ритуксимаба.

Дисфагия

- Дисфагия является фактором риска аспирационной пневмонии, течение и терапия которой осложняется иммунокомпроментированностью пациентов, связанной с терапией высокими дозами ГКС и цитостатиков.
- Рекомендовано проведение пульс-терапии ГКС (метипред 1000мг) N 3 в сочетании с пероральным приемом ГКС в адекватной дозе.
- Тяжелая дисфагия является потенциальным показанием ВИГ.

Наличие дисфагии у больных ПМ/ДМ служит поводом для проведения более активного онкопоиска ^Д.

Язвенно-некротический васкулит

Наличие язвенно-некротического васкулита является показанием для проведения пульс-терапии циклофосфамидом в дозе 600–800–1000 мг в месяц в сочетании метилпреднизолоном 500–1000 мг.

Кожный синдром при ДМ в сочетании с проксимальной мышечной слабостью отражает активность болезни и, как правило, контролируется ГКС в адекватных дозах в острый период болезни.

При **резистентном кожном синдроме**, сохраняющемся на фоне восстановления мышечной силы, рекомендуется применение антималярийных препаратов (гидроксихлорохин по 200–400 мг/сут), мофетила микофенолат, топических стероидов.

Наличие резистентного кожного синдрома и/или язвенно-некротического васкулита у больных ПМ/ДМ служит поводом для проведения более активного онкопоиска ^С.

Лихорадка или субфебрилитет встречаются редко, главным образом при АСС с острым началом болезни.

- Контролируется ГКС и не требует дополнительной терапии^В.

При появлении субфебрилитета (или лихорадки) у пациентов на фоне лечения ГКС в период клинико-лабораторной положительной динамики – исключение присоединения сопутствующей инфекции. Необходимо учитывать атипизм течения инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии.

Поражение суставов

- Наличие артрита при ПМ/ДМ может присутствовать в начале болезни. Артриты входят в состав симптомоком-

плекса АСС, хорошо контролируются ГКС и не требуют дополнительного лечения.

- Сгибательные контрактуры, как правило, локтевых, реже коленных суставов, развиваются в острый период ПМ/ДМ и обусловлены воспалительным поражением мышечной ткани, а не непосредственным поражением суставов. Дополнительного медикаментозного лечения не требуется^С.

Кальциноз мягких тканей

- Кальциноз мягких тканей наиболее часто присутствует (и более агрессивен) при ЮДМ.
- Появление множественных кальцинатов, как правило, сопутствует острому течению ПМ/ДМ. Кальцинаты сохраняются на фоне снижения активности болезни, даже при достижении клинико-лабораторной ремиссии и наиболее выражены при ЮДМ.
- При ЮДМ, с целью снижения риска развития кальциноза и его распространенности применяется пульс-терапия ГКС в дозе 1–2 мг/кг/сут.
- Хирургическое лечение малоэффективно, поскольку повышает риск присоединения вторичной инфекции и может спровоцировать появление новых кальцинатов.
- В качестве медикаментозной терапии применяют бисфосфонаты (ксидифон, фосамакс, фосаванс и др.), однако полного контроля над процессом гетеротопического кальцийобразования не достигается.
- Для лечения кальциноза применяется, также динатриевая соль этилендиамина тетрауксусной кислоты ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}$), образующей комплексные соединения с различными катионами, в т.ч. с ионами Ca^{2+} и способствует выделению их с мочой.
- Имеются данные об эффективном предотвращении прогрессирования кальциноза при применении ВИГ в течение 2 дней каждый месяц в сочетании с метилпреднизолоном^С.

Традиционные иммуносупрессивные препараты, применяемые в лечении ПМ/ДМ

- Метотрексат по 7,5–25 мг/нед внутрь или внутривенно (при недостаточной эффективности или плохой переносимости перорального приема препарата, особенно в высоких дозах).

- Азатиоприн по 2–3 мг/кг/сут (100–200 мг/сут)
- Циклоспорин А по 2,5–5,0 мг/кг/сутки назначают пациентам с резистентными к ГК формами заболевания, в т.ч. при хроническом течении болезни, связанной с неадекватно малой инициальной дозой ГКС^С.
- Мофетила микофенолат показан при ИПЛ и резистентном кожном синдроме. Прием начинают с дозы 1000 мг/сут (в 2 приема), постепенно титруя дозу до 2000 мг/сут под контролем показателей общего и биохимического анализов крови^С.

Общие принципы лечения иммуносупрессивными препаратами:

- титрование дозы: назначение с небольшой дозы и постепенное ее повышение под контролем переносимости;
- контроль переносимости: оценка уровня гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов, азота мочевины, креатинина, активности АСТ, АЛТ. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов – менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и повышении концентрации АСТ, АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы, лечение необходимо прекратить до устранения симптомов токсичности;
- при присоединении интеркуррентной инфекции, в т.ч. герпетической – временная отмена иммуносупрессивных препаратов до исчезновения ее признаков.

Применение ВИГ 2 г/кг 1 раз в месяц в течение 3 месяцев является эффективным методом лечения ПМ/ДМ (особенно ЮДМ), резистентного к стандартной терапии. Потенциальным показанием для ВИГ является тяжелая дисфагия^В.

Плазмаферез следует использовать главным образом у больных с тяжёлым, резистентным к другим методами лечения ПМ/ДМ в сочетании с ГКС и цитотоксическими препаратами.

Новые направления терапии ПМ/ДМ. Биологические препараты.

В настоящее время активно изучается роль и место биологической терапии в терапии ПМ/ДМ.

- Применение в терапии ПМ/ДМ **ИФН-а (инфликсимаба)** не принесло желаемых результатов.
- Применение **абатацепта** в сочетании с тиосульфат натрия при ЮДМ с язвенно-некротическим васкулитом и прогрессирующим кальцинозом оказало положительный эффект в виде нарастания мышечной силы, восстановления целостности кожных покровов, снижения прогрессирования кальциноза, что позволило снизить поддерживающую дозу ГКС^д.
- Особое место среди биологических препаратов, на сегодняшний день, применяемых при ПМ/ДМ, занимает использование анти В-клеточной терапии. Накоплен положительный опыт по применению ритуксимаба у пациентов с тяжелым мышечным поражением и при АСС с СФА, резистентных к ГКС и применяемой ранее традиционной цитостатической терапии^д.
- Ритуксимаб высокоэффективен при ПМ/ДМ. На фоне терапии ритуксимабом (в сочетании с ГКС) наблюдается положительная клинико-лабораторная динамика (уменьшение выраженности кожного синдрома, нарастание мышечной силы).

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика возможна для родственников больного в виде исключения перегрузок, инсоляций, переохлаждений. Вторичная профилактика (предупреждение обострений) достигается проведением поддерживающей терапии, санации очагов хронической инфекции.

ПРОГНОЗ

Выживаемость больных ДМ (ПМ) в целом по группе (за исключением со злокачественными новообразованиями) составляет 90% через пять лет после постановки диагноза. Факторами неблагоприятного прогноза являются: пожилой возраст, поздний диагноз, неадекватная терапия в начале болезни, тяжелое течение миозита.

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Системные васкулиты (СВ) – группа болезней, при которых ишемия и некроз тканей возникают вследствие воспаления кровеносных сосудов (первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию). Клинические проявления васкулитов зависят от типа, размера и локализации пораженных сосудов, а также активности системного воспаления.

Распространенность СВ колеблется от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тыс. населения. СВ относятся к числу редких заболеваний. СВ чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, могут развиваться в любом возрасте.

ЭТИОЛОГИЯ

1. Этиология большинства первичных СВ неизвестна.
2. Некоторые формы СВ четко связывают с определенными причинными факторами, такими как вирус гепатита В (классический узелковый полиартериит), вирус гепатита С (эссенциальный криоглобулинемический васкулит).

ПАТОГЕНЕЗ

1. Прямое воздействие химической субстанции или микроорганизма без участия иммунопатологических реакций.
2. Клеточный или гуморальный иммунный ответ на аутоантиген или чужеродный антиген (вирусный, токсический и др.).
3. Образование циркулирующих иммунных комплексов антиген-антитело с фиксацией их в стенке сосуда. Этот механизм является ведущим в развитии большинства СВ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от калибра пораженных сосудов выделяют следующие основные формы СВ (таблицы 30–31).

Поражение сосудов крупного калибра

- **Гигантоклеточный (височный) артериит:** гранулематозное воспаление аорты и ее крупных ветвей с поражением экстракраниальных ветвей сонной артерии, преимущественно

но височной артерии; обычно развивается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией.

- **Артериит Такаюсу:** гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей, обычно начинающееся в возрасте до 50 лет.

Поражение сосудов среднего калибра

- **Узелковый полиартериит (УП):** некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул.
- **Болезнь Кавасаки:** артериит, обычно встречающийся у детей, поражающий крупные, средние и мелкие артерии (преимущественно коронарные, иногда и вены) и часто сочетающийся со слизисто-кожным лимфодулярным синдромом.

Поражение сосудов мелкого калибра

- **Гранулематоз Вегенера (ГВ):** гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы и артерии), с развитием некротизирующего гломерулонефрита.
- **Синдром Чарга-Стросса:** гранулематозное воспаление, вовлекающее дыхательный тракт, связанное с астмой и эозинофилией, и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды.
- **Микроскопический полиангиит (полиартериит):** некротизирующий васкулит с небольшим количеством или отсутствием иммунных депозитов, поражающий преимущественно мелкие сосуды (капилляры, венулы или артериолы), редко артерии малого и среднего калибра, в клинической картине которого доминируют явления некротизирующего гломерулонефрита и легочные капилляриты.
- **Пурпура Шенлейна-Геноха:** васкулит с преимущественными IgA-депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), для которого типично вовлечение кожи, кишечника и клубочков почек, нередко сочетается с артралгиями или артритом.

- **Эссенциальный криоглобулинемический васкулит:** васкулит с криоглобулинемическими депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, вены и артериолы) преимущественно кожи и клубочков почек, ассоциированный с наличием криоглобулинов в сыворотке крови.
- **Кожный лейкоцитокластический васкулит:** изолированный кожный лейкоцитокластический ангиит без системного васкулита или гломерулонефрита.

Таблица 30 – Современная классификация СВ
(Chapel Hill Consensus Conference, 2012 г.)

<p>Васкулит с поражением сосудов крупного калибра:</p> <ul style="list-style-type: none"> • артериит Такаясу (неспецифический аortoартериит); • гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона) и ревматическая полимиалгия
<p>Васкулит с поражением сосудов среднего калибра:</p> <ul style="list-style-type: none"> • узелковый полиартериит; • болезнь Kawasaki
<p>Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра</p> <p>Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА):</p> <ul style="list-style-type: none"> • микроскопический полиангиит; • гранулематоз с полиангиитом (Вегенера); • эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Строс). <p>Иммунокомплексные васкулиты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • заболевания, ассоциированные с антителами к БМК (синдром Гудпасчера); • криоглобулинемический васкулит; • IgA – ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна-Геноха); • гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q васкулит)
<p>Вариабельный васкулит:</p> <ul style="list-style-type: none"> • болезнь Бехчета; • синдром Когана
<p>Васкулит с поражением сосудов единственного органа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кожный лейкоцитокластический ангиит; • кожный артериит; • первичный васкулит центральной нервной системы; • изолированный аортит; • другие

<p>Васкулит, ассоциированный с системными заболеваниями:</p> <ul style="list-style-type: none"> • васкулит при СКВ; • ревматоидный васкулит; • саркоидный васкулит; • другие
<p>Васкулит, ассоциированный с определенными этиологическими факторами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • криоглобулинемический васкулит, ассоциированный в вирусом гепатита С; • васкулит, ассоциированный в вирусом гепатита В; • аортит, ассоциированный с сифилисом; • лекарственный иммунокомплексный васкулит; • лекарственный АНЦА – ассоциированный васкулит; • паранеопластический васкулит; • другие

Таблица 31 – Определения основных нозологических форм системных васкулитов.

Наименование	Определение
Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха)	Васкулит с иммунными депозитами IgA, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы). Типичны поражение кожи, кишечника и почек в сочетании с артралгиями или артритом
Криоглобулинемический васкулит	Васкулит с криоглобулинемическими иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы) и сочетающийся с сывороточной криоглобулинемией. Часто поражаются кожа и клубочки почек
Кожный лейкоцитокластический васкулит	Изолированный кожный лейкоцитокластический ангиит без системного васкулита или гломерулонефрита
Микроскопический полиангиит	Некротизирующий васкулит преимущественно мелких сосудов (капилляры, венулы, артериолы) с отсутствием иммунных депозитов. Могут так же поражаться артерии мелкого и среднего калибра. Типично развитие некротизирующего гломерулонефрита, часто присоединяется геморрагический альвеолит
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	Некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра

	(капилляры, вены, артериолы, артерии). Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит.
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Строс)	Эозинофильное, гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра. Сочетается с бронхиальной астмой и эозинофилией
Узелковый полиартериит	Очаговое некротизирующее воспаление артерий преимущественно среднего калибра любой локализации с образованием аневризм, тромбозом, разрывом аневризм с кровотечением, инфарктом пораженных органов и тканей. Не сопровождается гломерулонефритом или поражением артериол, капилляров и венул
Болезнь Kawasaki	Воспаление, поражающее крупные, средние и мелкие артерии, сочетающееся с кожно-слизистым лимфатическим синдромом. В процесс могут вовлекаться артерии и вены. Часто поражаются коронарные артерии. Обычно встречается у детей
Гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона) и ревматическая полимиалгия	Гигантоклеточный артериит – гранулематозный артериит основных ветвей аорты, преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии с частым поражением височной артерии. Обычно начинается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией. Ревматическая полимиалгия – клинический синдром, развивающийся у лиц пожилого и старческого возраста, характеризуется болями и скованностью в области плечевого и тазового пояса, резким увеличением СОЭ
Артериит Такаясу	Прогрессирующее гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей. Наиболее предрасположены к заболеванию молодые женщины

ДИАГНОЗ

Диагноз заболевания основывается на детальном клиническом обследовании больного и исключении других заболеваний, обязательно подтверждается данными биопсии тканей или результатами инструментальных и лабораторных методов об-

следования. В каждом конкретном случае болезнь следует классифицировать согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (1990 г.), которые, однако, предназначены для эпидемиологических исследований, а не для диагностики системных васкулитов, особенно на ранних стадиях болезни (таблица 32).

Таблица 32 – Фазы клинического течения СВ

Клиническая фаза	Бирмингемский индекс активности	Характеристика
Полная ремиссия	0–1 балл	Отсутствие признаков клинической активности и необходимости в терапии при нормальном уровне С-реактивного белка
Частичная ремиссия	50 % от исходного	Уменьшение в результате проводимого лечения индекса клинической активности на 50 % от исходного
Легкое обострение	< 5 баллов	Появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов до 5
Тяжелое обострение	> 6 баллов	Вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы), что требует проведения активного патогенетического лечения

КЛИНИКА

- Общие (конституциональные) симптомы: все формы васкулитов.
- **Недеструктивный олигоартрит:** УП, ГВ, синдром Чарга-Стросса, пурпура Шенлейна-Геноха.
- **Поражение кожи:**
 - сетчатое ливедо, дигитальные инфаркты, язвы, узелки: УП, синдром Чарга-Стросса, ГВ;
 - пальпируемая пурпура: любая форма васкулита, за исключением гигантоклеточного артериита и артериита Такаюсу.

- **Множественный мононеврит:** УП, криоглобулинемический васкулит, ГВ, синдром Чарга-Стросса.
- **Поражение почек:**
 - ишемическое поражение: УП, артериит Такаясу;
 - гломерулонефрит: микроскопический полиангиит, ГВ, криоглобулинемический васкулит, синдром Чарга-Стросса, пурпура Шенлейна-Геноха.
- **Поражение ЛОР-органов:** ГВ, реже микроскопический полиангиит и синдром Чарга-Стросса.
- **Поражение легких:** ГВ, микроскопический полиартериит, синдром Чарга-Стросса.
- Бронхиальная астма или аллергический ринит: синдром Чарга-Стросса.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ АРТЕРИИТА ТАКАЯСУ

1. Возраст начала заболевания меньше 40 лет.
2. Перемежающаяся хромота конечностей: слабость, дискомфорт в мышцах конечностей при движении.
3. Снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях.
4. Разница систолического АД больше 10 мм рт. ст при его измерении на плечевых артериях.
5. Шум, выявляемый при аускультации над обеими подключичными артериями или брюшной аортой.
6. Изменения при ангиографии: сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и др. (фокальные, сегментарные).

Наличие трех и более любых критериев позволяет поставить диагноз.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ УП (АРА, 1990)

1. Похудание на 4 кг и более с момента начала заболевания, не связанное с особенностями питания.

2. Сетчатое ливедо: пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище.
3. Боль и болезненность яичек: ощущение боли или болезненности в яичках, не связанное с инфекцией, травмой.
4. Миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей.
5. Мононеврит или полинейропатия.
6. Развитие АГ с уровнем диастолического давления более 90 мм рт.ст.
7. Повышение мочевины или креатинина крови повышение мочевины на 40 мг/% или креатинина больше 1,5 мг%, не связанные с дегидратацией или нарушением выделения мочи.
8. Инфекция вирусом гепатита В: наличие HBsAg или АТ к вирусу гепатита В в сыворотке крови.
9. Артериографические изменения: аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, выявляемые при ангиографии, не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями.
10. Биопсия: гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов в стенке артерий.

Наличие трех и более любых критериев позволяет поставить диагноз.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ГВ

1. Воспаление носа или полости рта: язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа.
2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании: узелки, инфильтраты или полости в легких.
3. Изменения мочи: микрогематурия (больше 5 эритроцитов в п/зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи.
4. Биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ПУРПУРЫ ШЕНЛЕЙНА-ГЕНОХА

1. Пальпируемая пурпура: слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией.

2. Возраст меньше 20 лет.

3. Диффузный характер болей в животе, усиливающиеся после приема пищи, или ишемия кишечника (может быть кишечное кровотечение).

4. Биопсия: гранулоцитарная инфильтрация стенок артериол и венул. **Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз.**

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение всегда назначают индивидуально в зависимости от клинических проявлений заболевания и типа васкулита.

Медикаментозная терапия при СВ включает:

1. ГКС.

2. Цитостатики (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн).

3. Введение внутривенного иммуноглобулина.

4. Плазмаферез, гемодиализ.

5. Ритуксимаб.

6. Ингибиторы фактора некроза опухоли.

7. Лефлюнамид, мофетила микофенолат.

8. Антибактериальная терапия.

9. Симптоматическое лечение.

Лечение ГВ без поражения гортани или органа зрения:

Индукционная схема

ГКС 1 мг/кг/сут (макс. 60 мг) с последующим снижением дозы. Бисептол – 960 мг 2 раза в сутки.

Или метотрексат – 0,3 мг/кг в неделю, при недостаточной эффективности доза увеличивается до 25 мг/кг/нед. + ГКС.

Поддерживающая схема

Бисептол + ГКС 5 – 10 мг/сут.

Лечение ГВ с поражением гортани или органа зрения

Индукционная схема

1. В/в пульс ГКС (солюмедрол № 3), затем внутрь 1 мг/кг/сут. – 3 недели, далее снижение дозы ГКС или внутрь ГКС 1 мг/кг/сут с последующим снижением до 10 мг/сут.

2. Циклофосфан 2 мг/кг/сут. не менее 3 месяцев, затем снижение дозы (лечение ЦФ не менее года после достижения ремиссии).

Поддерживающая схема

Метотрексат – 0,3 мг/кг/нед. или азатиоприн – 1–2-мг/кг/сут.

Лечение генерализованного АНЦА-ассоциированного васкулита

Индукционная схема

1. ГКС 1 мг/кг/сут. внутрь – 4–6 недель, с последующим снижением до 10 мг/сут.

2. В/в циклофосфан – 15 мг/кг с интервалом 2 недели № 3, затем с интервалом 3 недели в течение 6 месяцев или внутрь 2 мг/кг/сут. не менее 3 месяцев, затем возможно снижение дозы.

Поддерживающая схема

Азатиоприн – 2 мг/кг/сут. Через год возможно снижение дозы до 1,5 мг/кг/сут + ГКС 20 мг/сут с медленным снижением.

Лечение рефрактерного АНЦА-ассоциированного васкулита.

1. В/в иммуноглобулин – 500 мг/кг/сут № 4 ежедневно или через день.

2. Плазмаферез (не менее 40 мл/кг/сут 3 раза в неделю в течение 3 недель или 60 мг/кг/сут в течение 6 дней) с возмещением объема альбумином или плазмой.

3. Циклоспорин А – 5 мг/кг/сут.

4. Микофенолата мофетил – 2 г/сут.

5. Инфликсимаб – 5 мг/кг в/в через 2, 6, 10 недель.

6. Ритуксимаб в/в – 375 мг/м² № 4.

Лечение артериита Такаясу

Преднизолон – 30–50 мг/сут 1–3 месяца, далее преднизолон.

Глюкокортикоиды

При гигантоклеточном артериите и артериите Такаясу, УП ГКС назначают в несколько приемов в дозе 1 мг/кг/сут, а затем (через 7–10 дней) при положительной динамике клинических

и лабораторных показателей переходят на однократный прием в утренние часы. Длительность подавляющей терапии ГКС составляет не менее 3–4-х недель. После достижения эффекта дозу препаратов постепенно уменьшают – по 5 мг в 2 недели до поддерживающей (0,15–0,2 мг/кг/сут), которая назначается от 1 года до 3–5 лет.

Циклофосфамид препарат выбора при ГВ, УП (при отсутствии маркеров репликации вируса гепатита В), тяжелых формах геморрагического васкулита. Назначают 1–2 мг/кг/сут (внутри) в течение 10–14 дней с последующим снижением дозы в зависимости от уровня лейкоцитов в периферической крови, или в виде пульс-терапии (10–15 мг/кг/сут.). Общая длительность лечения – не менее 12 месяцев после достижения полной ремиссии. В начале лечения целесообразно мониторировать концентрацию лейкоцитов через день, а после стабилизации их количества – не реже одного раза в 2 недели.

У пациентов с почечной недостаточностью (уровень сывороточного креатинина > 500 ммоль/л) доза циклофосфамида должна быть снижена на 25–50 %. Лечение циклофосфамидом ассоциируется с увеличением частоты побочных эффектов. **Азатиоприн** реже вызывает побочные эффекты, чем циклофосфамид, оптимальная доза – 1–3 мг/кг/сут поддерживающая доза – 50 мг/день. **Метотрексат** назначают в дозе препарата – 12,5–17,5 мг в неделю. В сочетании с глюкокортикоидами применяется для лечения ГВ без быстро прогрессирующего нефрита и тяжелого поражения легких, как правило, при непереносимости циклофосфамида или для поддержания ремиссии заболевания.

Пульс-терапию применяют больным, рефрактерным к стандартной терапии.

Плазмаферез. Основное показание: в составе комбинированной терапии при остром, прогрессирующем течении заболевания, проявляющемся быстро прогрессирующим нефритом (уровень креатинина более 500 мкмоль/л) и тяжелым васкулитом.

Хирургическое лечение показано при наличии критических, клинически значимых (регионарная ишемия) стенозов или окклюзий магистральных артерий при артериите Такаясу, обли-

терирующем тромбангиите, развитии необратимых (периферическая гангрена) изменений тканей; субглоточном стенозе при ГВ (механическая дилатация трахеи в сочетании с местным введением глюкокортикоидов).

ПРОГНОЗ

Пятилетняя выживаемость больных УП составляет 60–80 %, наибольшее количество летальных исходов регистрируется в первый год от начала заболевания. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся: начало заболевания в возрасте старше 50 лет, поражение почек, ЖКТ, ЦНС и развитие кардиомиопатии.

Пятилетняя выживаемость больных ГВ составляет более 75 %. Наиболее частыми причинами летальных исходов являются интеркурентные инфекции, дыхательная и почечная недостаточность, сердечно-сосудистые катастрофы.

При пурпуре Шейлейна-Геноха в целом прогноз благоприятный. Пятилетняя выживаемость больных составляет 95 %. Основными факторами, определяющими неблагоприятный прогноз болезни, является персистирующее поражение почек.

Пятилетняя выживаемость больных артериитом Такаясу достигает 80–90 %. Наиболее частой причиной смерти являются инсульты (50 %) и инфаркты мозга (25 %). Неблагоприятный прогноз наблюдается у больных, течение заболевания у которых осложняется ретинопатией, АГ, аортальной недостаточностью и аневризмой аорты (таблица 33).

Таблица 33 – Дифференциальная диагностика ДБСТ

Признак болезни	СКВ	ССД	УП	ДМ/ПМ
Начало болезни	Чаще острое, связь с инсоляцией, приемом лекарств	Чаще медленное, связь с инфекцией, охлаждением	Чаще постепенное. Позже развивается висцеральная симптоматика	Чаще незаметное, но может быть и острым.
Пол больного	10:1 ж: м	5-7:1 ж: м	3-5:1 м: ж	2:1 ж:м
Возраст больных	20-30 лет	30-50 лет	20-50 лет	Любой, чаще после 50 лет
Общие симптомы	Быстрое похудание, трофические расстройства	Быстрая значительная потеря веса	Резкая слабость, катастрофическое похудание	Потеря веса, аменорея, облысение
Суставной синдром	У 90 % больных поражаются любые суставы, чаще мелкие. Вначале могут быть только артралгии, остеопороз	Полиартралгии, мигрирующий полиартрит (ревматоидноподобный). Может быть остеолиз ногтевых фаланг	Артралгии, мигрирующий артрит крупных суставов	Артралгии, редко – артриты
Мышечный синдром	Миозиты, миалгии	Мышечная атрофия, мышечные контрактуры	Миалгии, мышечная слабость в плечевом поясе, тазобедренной области	Миалгии, уплотнение мышц, слабость проксимальных групп мышц
Серозиты	У 80 % больных рецидивируют малосимптомные	Адгезивный плеврит	Не типичны	Не отмечаются

Кожные поражения	У 85 % больных – дерматит, эритема на лице («бабочка»). Неспецифические изменения.	У 75 % больных – плотный отек кожи, индurations, атрофия. Маскообразное лицо. Телеангиоэктазии	Бледность с землистым оттенком, узелки по ходу сосудов. Петехии. Некрызы кожи	У 100% эритема лица, периорбиталь-ный отек. Зуд кожи
Лихорадка	У 100 % больных длительная, волнообразная или септического характера. Неплохо переносятся больными	Чаше субфебрильная температура	Постоянная лихорадка	Субфебрильная температура у 1/3 больных
Поражение лимфоузлов	У 70 % больных увеличение лимфоузлов подмышечных, паховых, увеличение селезенки	У 50 % больных некое увеличение лимфоузлов	Полиадения. Спленомегалия	У 1/3 больных лимфаденопатия, может быть спленомегалия
Поражение слизистых оболочек	Афтозный стоматит, эзофагит, язвенный энтероколит	Может встретиться синдром Шегрена	Язвы желудка. Уреитрит	Не бывает
Сердечно-сосудистые поражения	У 100 % больных миокардиодистрофия, перикардит (50 %), эндокардит Либмана-Сакса	У 90 % больных кардиосклероз, фиброластический эндокардит	Быстро прогрессирующая сердечная недостаточность без клинических признаков поражения сердца. Инфаркт миокарда у 70 % больных	Миокардит, миокардиодистрофия – редко

Поражения сосудов	Васкулиты, с-м Рейно	С-м Рейно (у 90 %), возможны кризы	Легочные васкулиты, с-м Рейно, мигрирующие флебиты	Не типичны
Почечный синдром	Волчаночный нефрит, ХПН	В поздней стадии – «истинная склеродермическая почка», ХПН, латентный Нефрит	У 85 % больных нефрит, артериальная гипертензия, ХПН	Редко – гломеруло-нефрит
Поражения легких	Интерстициальный пневмонит. Дисконвидные ателектазы, тонкостенные полости	Пневмосклероз, иногда – бронхоэктазы	Интерстициальный пневмонит. Синдромная бронхиальная астма. Кровохарканье	Редко – плеврит, пневмония
Поражения желудочно-кишечного тракта	Абдоминальные сосудистые кризы. Волчаночный гепатит	Сухость слизистых. Дисфагия, расширение пищевода. Запоры. Может возникнуть перитонит	Коликообразные боли в животе. Холецисто-подобный синдром	Поражения диафрагмы, стоматиты, атония пищевода, гепатомегалия
Поражения глаз	Блефарит, катаракта, осложнения от хинолиновых препаратов	Тромбоз сосудов сетчатки, эктропион, атрофические изменения	Рано появляются кератиты, ириты, иридоциклиты	Симптом «очков», конъюнктивит
Поражения нервной системы	Астеновегетативный синдром, полиневриты (до 70 %), изредка – психозы	Полиневриты (50 %), редко – мозговые инсульты	Полиморфные неврологические изменения (моновевриты, субархно-	Парестезии, гиперстезии

Изменения в анализе крови (клин.)	Анемия, лейкопения, лимфопения, СОЭ увеличена до 50 мм в час и более. Тромбоцитопения	Лейкоцитоз – (50 %); умеренное увеличение СОЭ у 80 % больных	идальные кровоизлияния). Бред	У 1/3 – анемия тромбоцитопения, увеличение СОЭ
Биохимические и иммунологические тесты (типичные изменения)	Гипергаммаглобулинемия. LE-клетки в большом количестве. Гематокритиновые тельца Гросса, антитела к нативной ДНК, АНФ (+)	Гиперлипидемия, редко – АНФ, LE-клетки в (10 %). Повышенное выделение с мочой оксипролина и гликозаминогликанов	Стойкая гипергаммаглобулинемия. Биопсия мышцы – изменения сосудов мышечного типа	Увеличение содержания сывороточной креатинфосфокиназы (КФК)
Течение болезни	Острое, подострое, хроническое	Острое, подострое, хроническое	Разнообразное	В зависимости от причины ДМ. При паранеопластическом ДМ – прогноз определяется наличием опухоли

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э. Р., Бунчук Н. В., Шубин С. В., Урумова М. М., Солдатова С. И. Критерии реактивных артритов (ПРОЕКТ) // Научно-практическая ревматология. 2003. № 3. С. 82–83.
2. Алексеева Л.И. Медикаментозное лечение остеоартроза // РМЖ. 2002. Т. 10, № 22. С. 996–1002.
3. Алексеева Л.И., Шаранова Е.П. Хондроитин сульфат в лечении остеоартроза // РМЖ. 2009. № 23. С. 1448.
4. Алексеева Л.И., Шаранова Е.П. Комбинированные симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза // РМЖ. 2009. № 3. С. 160.
5. Антелава О.А., Хитров А.Н., Насонов Е.Л. Идиопатические воспалительные миопатии // РМЖ. 2007. № 26.
6. Бадочкин В.В. Пути оптимизации терапии остеоартроза // РМЖ. 2006. № 25. С. 1824.
7. Бадочкин В.В. Медикаментозная терапия анкилозирующего спондилоартрита (болезни Бехтерева) // РМЖ. 2004. № 20. С. 1128.
8. Бадочкин В.В. Значение миорелаксантов в купировании болевого синдрома и мышечного гипертонуса при ревматических заболеваниях // РМЖ. 2009. № 3. С. 190.
9. Бадочкин В.В. Препараты хондроитина сульфата в терапии остеоартроза // РМЖ. 2009. № 21. С. 1461.
10. Балабанова Р.М. Новые возможности комбинированной терапии ревматоидного артрита: лефлуномид (Арава) и биологические агенты // РМЖ. 2008. № 29.
11. Баранов А.А. Системные васкулиты: современные стандарты диагностики и лечения // РМЖ. 2005. Т. 13, № 24. С. 1578.
12. Барскова В.Г. Подагра в XXI веке // Научно-практическая ревматология. 2009. № 2.
13. Барскова В.Г., Кудаева Ф.М. Дифференциальная диагностика подагрического артрита // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 8.
14. Белов Б.С. Острая ревматическая лихорадка // РМЖ. 2004. Т. 12. № 6.

15. *Белов Б.С., Кузьмина Н.Н.* Острая ревматическая лихорадка // Научно-практическая ревматология. 2009. № 2.
16. *Белов Б.С., Насонов Е.Л.* Генно-инженерные биологические препараты и инфекции у больных ревматоидным артритом: современное состояние проблемы // РМЖ. 2009. № 21. С. 1418.
17. *Белов Б.С., Гришаева Т.П.* Профилактика ревматической лихорадки: современность и взгляд в будущее // РМЖ. 2007. № 26. С. 1969.
18. *Беневоленская Л.И.* Проблема остеопороза в современной медицине // Научно-практ. ревматол. 2005. № 1. С. 4–7; // РМЖ. 2007. № 26. С. 1964.
19. *Бочкова А.Г.* Серонегативные спондилоартриты. Лечение анкилозирующего спондилита // РМЖ. 2006. Т. 8. № 2.
20. *Бочкова А.Г.* Нестероидные противовоспалительные препараты при анкилозирующем спондилите // Consilium Medicum. 2005. 7 (26): 109–112.
21. *Горячев Д.В.* Место препаратов хондроитина сульфата (Хондроксид и др.) в арсенале средств для лечения остеоартроза // РМЖ. 2008. № 10.
22. *Гусева Н.Г.* Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы // РМЖ. 2000. Т. 8. № 9. С. 383–388.
23. *Иванова М.М.* Системная красная волчанка. Диагностика и лечение // Клин. Ревматология. 1995. №1. С. 2–20.
24. *Елисеев М.С., Барскова В.Г.* Современные принципы диагностики и лечения подагры // РМЖ. 2007. № 26. С. 1984.
25. *Ершова О.Б.* Бисфосфонаты в терапии остеопороза. Акцент на алендронат // РМЖ. 2008. № 24. С. 1626.
26. *Ершова О.Б., Белова К.Ю.* Осталон – препарат алендроновой кислоты для лечения остеопороза // РМЖ. 2009. № 23. С. 1458.
27. *Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б.* и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА–ПРЕСС, 2009. 167 с.
28. *Короткий Н.Г., Полякова А.А.* Современная терапия тяжелых форм псориаза // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 1.

29. *Коршунов Н.И., Ершова О.Б., Белова К.Ю.* Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика и лечение // РМЖ. 2007. № 6. С. 546.
30. *Коршунов Н.И., Ершова О.Б.* Современные подходы к фармакотерапии остеоартроза. 2006. Т. 8. № 2.
31. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. 171 с.
32. Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 288 с.
33. *Клюквина Н.Г., Шекишина С.В., Насонов Е.Л.* Современный взгляд на лечение системной красной волчанки // РМЖ. 2002. Т. 10. № 6.
34. *Клюквина Н.Г.* Дифференциальный диагноз при системной красной волчанке // РМЖ. 2006. № 25. С. 1829.
35. *Лиля А.М.* Современная фармакотерапия остеоартроза // Terra Medica. 2005. №1 (37). С. 3–9.
36. *Лиля А.М., Карпов О.И.* Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии // РМЖ. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. 2003. № 28 (200). С. 1558–1562.
37. *Лесняк О.М., Максимов Д.М., Попов А.А., Солодовников А.Г.* Остеоартроз. Медикаментозное лечение остеоартроза (остеоартрита) коленных и тазобедренных суставов // Consilium Medicum. 2005. Т. 8. С. 625.
38. *Малахов А.Б., Давтян В.Г., Геппе Н.А., Осминина М.К.* Системная склеродермия: современные аспекты проблемы // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 2.
39. Национальное руководство по ревматологии /под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. 2008. С. 400–418.
40. *Насонова В.А., Кузьмина Н.Н., Белов Б.С.* Современная классификация и номенклатура ревматической лихорадки // Клини. мед. 2004. № 8.
41. *Насонов Е.Л.* Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации // РМЖ. 2002. Т. 10. № 6. С. 294–301.

42. *Насонов Е.Л.* Применение сульфасалазина в ревматологии // РМЖ. 2002. Т. 4. № 8.

43. *Насонова В.А., Барскова В.Г.* Подагра в конце XX века // Consilium medicum. 2002. Т. 4. № 8.

44. *Насонов Е.Л.* Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии // РМЖ. 2003. Т. 11. № 23. С. 1280–1284.

45. *Насонов Е.Л.* Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза. Опухоли // РМЖ. 2001. № 9. С. 7–9; 280–284.

31. *Насонов Е.Л.* Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения // РМЖ. 2001. № 9. С. 7–8; 265–270.

46. *Насонов Е.Л.* Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли- α в ревматологии // РМЖ. 2003. Т. 11. № 7.

47. *Насонов Е.Л.* Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век // Клин. Медицина. 2005. № 6. С. 8–12.

48. *Насонова В.А.* Ацеклофенак – безопасность и эффективность // РМЖ. 2003. Т. 11. № 5. С. 3–6.

49. *Насонов Е.Л.* Остеопороз в практике терапевта // РМЖ. 2002. Т. 10. № 6.

50. *Насонов Е.Л.* Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) // РМЖ. 2006. № 25. С. 1778–1782.

51. *Насонов Е.Л.* Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы // РМЖ. 2006. № 14 (8). С. 573–577.

52. *Насонов Е.Л., Каратеев А.Е.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // РМЖ. 2006. № 25. С. 1769.

53. *Насонов Е.Л.* Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите // РМЖ. 2008. № 24. С. 1602.

54. *Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В., Кузовкина Т.Н.* Клиническая эффективность хондропротекторов в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов // РМЖ. 2008. № 21. С. 1486.

55. *Соловьев С.К.* Интенсивная терапия ревматических заболеваний (лекция) // РМЖ. 2004. Т. 12. № 20.
56. *Сигидин Я.А., Лукина Г.В.* Инфликсимаб в современной ревматологии // РМЖ. 2005. Т. 7. № 2.
57. *Смирнов А.В.* Поражение суставов кисти. Дифференциальная рентгенологическая диагностика поражения суставов кисти при ревматических заболеваниях // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 2.
58. *Смирнов А.В.* Поражение стопы. Рентгенологическая диагностика изменений в костях и суставах стоп при ревматических заболеваниях // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 8.
59. *Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И.* Остеопороз в практике семейного врача // РМЖ. 2004. № 12. С. 715.
60. *Хитров Н.А.* Современные пути лечения остеоартроза // РМЖ. 2009. № 21. С. 1453.
61. *Цветкова Е.С.* Современная терапия остеоартроза – патогенетическое обоснование // Терапевтический архив. 2004. № 5.
62. *Чичасова Н.В., Насонова М.Б., Степанец О.В., Насонов Е.Л.* Современные подходы к оценке активности ревматоидного артрита // Терапевт. архив. 2002. № 5. С. 57–60.
63. *Чичасова Н.В.* Лечение воспалительных ревматических заболеваний в клинической практике // РМЖ. 2002. Т. 10. № 22. С. 1030.
64. *Чичасова Н.В.* Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // РМЖ. 2005. Т. 13. № 8.
65. *Чичасова Н.В.* Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике // РМЖ. 2006. № 25. С. 1790.
66. *Чичасова Н.В.* Современные подходы к выбору терапии на ранней стадии ревматоидного артрита // РМЖ. 2006. № 25. С. 1820.
67. *Чичасова Н.В.* Хондроитин сульфат (Структурм) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность // РМЖ. 2009. № 3. 170.

68. Шостак Н.А., Рябкова А.А. Боль и болевые синдромы в ревматологии // РМЖ. 2004. № 20. С. 1158.

69. Adu D., Cross J., Jayne DRW. Treatment of systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil // Lupus. 2001. № 10. С. 203–208.

70. Chan T.M., Li F.K., Tang C.S.O. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis // The New England Journal of Medicine. 2000. № 343 (16). С. 1156–1162.

71. Dagfinrud H et al. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2001, 2004; (4): CD002822 // J Rheumatol. 2005. № 32 (10). С. 1899–906.

72. Khan MA. AS: introductory comments on its diagnosis and treatment. Ann Rheum Dis 2002; 61 (suppl.): iii1-2.2. Dougados M et al. Conventional treatment for ankylosing spondylitis // Ann Rheum Dis. 2002. 61: iii40-50.

73. Michael M. Ward. Prospects for disease Modification in ankylosing spondylitis: do nonsteroidal anti-inflammatory drugs do more than treat symptoms? Arthr & Rheum. 2005; 52 (6): 1634–6.

74. Steen VD. Treatment of Systemic Sclerosis // Am J Clin Dermatol. 2001. 2(5):315–325.

Авторский коллектив:
К.А. Джайлобаева, З.А. Абдулкадырова, И.С. Сабиров,
Г.С. Бобушева, Д.М. Мирбакиева

**ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ**

Учебное пособие

2-е издание, дополненное

Компьютерная верстка *А.Ж. Малдыбаева*

Подписано в печать 22.12.2015
Формат 60×84 $\frac{1}{16}$. Печать офсетная.
Объем 16,0 п. л. Тираж 100 экз. Заказ 49

Издательство КРСУ
г. Бишкек, ул. Киевская, 44

Отпечатано в типографии КРСУ
720048, г. Бишкек, ул. Горького, 2