

КАЗАНСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ
Кафедра фундаментальных основ клинической медицины

А.И. АБДРАХМАНОВА, И.Л. СЕРДЮК,
Ю.В. ОСЛОПОВА, Р.Н. ХАСАНОВА

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ.
ЛАБОРАТОРНО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В
РЕВМАТОЛОГИИ.

Учебно - методическое пособие

Казань – 2017

УДК 616(091):337.661. (07.07)

ББК 53/57

*Рекомендовано к изданию решением
Учебно - методической комиссии института фундаментальной
медицины и биологии
Казанского государственного университета
(протокол № 3 от 5.09.2017 г.)*

Рецензенты:

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-
сосудистой хирургии КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России

Цибулькин Н.А.

кандидат медицинских наук,
доцент центра практических умений ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава
России

Богоявленская О. В.

**Абдрахманова А.И. Внутренние болезни. Лабораторно -
инструментальная диагностика в ревматологии / А.И.
Абдрахманова, И.Л. Сердюк, Ю.В. Ослопова, Р.Н. Хасанова — Казань:
Казан. ун-т, 2017. – 57 с.**

Учебно- методическое пособие предназначено для студентов
медицинских вузов, в нем изложены современные принципы лабораторно -
инструментальных исследований в ревматологии.

© Абдрахманова А. И., 2017

©Казанский университет, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Лабораторные исследования в ревматологии	5
1. Клинический анализ крови	5
2. Биохимические методы исследования крови	8
3. Клинический анализ мочи	13
4. Иммунологические методы исследования крови	13
4.1. Иммуноглобулины	13
4.2. Циркулирующие иммунные комплексы	15
4.3. Антитела к стрептококку группы А	16
4.4. Ревматоидный фактор	16
4.5. Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину	18
4.6. Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду	19
4.7. Криоглобулины	20
4.8. Циркулирующие аутоантитела	20
4.9. Антигены системы HLA	20
4.10. Система комплемента	22
4.11. Развернутая оценка иммунного статуса	23
5. Микробиологические методы исследования	24
6. Исследование синовиальной жидкости	25
6.1. Показатели синовиальной жидкости в норме	29
Инструментальные методы исследований в ревматологии	32
1. Рентгенография суставов	32
2. Рентгенологическая диагностика остеопороза	36
3. Денситометрическая диагностика остеопороза	37
4. Артроскопия	40
5. Рентгеновская томография суставов	45
6. Радиоизотопное исследование	46
7. Магнитно - резонансная томография и ультразвуковое исследование	47
8. Пункция и биопсия	48
9. Ультразвуковая томография	49
10. Ультразвуковая диагностика поражения сосудов	50
11. Веноокклюзионная плетизмография	51
12. Капилляроскопия	52
Литература	55

Список принятых сокращений

АД	артериальное давление
Анти -	антитела к модифицированному цитруллинированному виментину
МСУ	
Анти -	антитела к циклическому цитруллиновому пептиду
ССР	
АС	анкилозирующий спондилит
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АФС	антифосфолипидный синдром
ГКС	глюкокортикостероиды
ДМ	дерматомиозит
КФК	креатинфосфокиназа
МПК	минеральная плотность кости
МРТ	магнитная резонансная томография
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ОРЛ	острая ревматическая лихорадка
РА	ревматоидный артрит
РЗ	ревматические заболевания
РФ	ревматоидный фактор
СД	сахарный диабет
СЖ	синовиальная жидкость
СЗСТ	смешанные заболевания соединительной ткани
СКВ	системная красная волчанка
СРБ	С - реактивный белок
ССД	системная склеродермия
УЗИ	ультразвуковое исследование
УЗТ	ультразвуковая томография
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЭКГ	электрокардиография

Введение

По современной классификации ревматические заболевания (РЗ) относятся к континууму иммуновоспалительных болезней человека, в патогенезе которых ключевую роль играют аутоиммунитет и аутовоспаление, связанные с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды (инфекции, курение и др.) дефектами активации приобретенного и врожденного иммунного ответа.

Лабораторные и инструментальные методы исследования дают возможность определить характер поражения суставов и во многих случаях установить его причину, что, в свою очередь, позволяет выбрать адекватные методы этиотропного и патогенетического лечения. При этом, немаловажное значение имеет непосредственный контакт лечащего врача с лаборантами и специалистами, проводящими инструментальное исследование, перед которыми необходимо ставить конкретные задачи, исходя из вопросов, возникших в процессе расспроса и физикального обследования больного.

Лабораторные исследования в ревматологии

Основной целью лабораторной диагностики РЗ является получение объективной информации о наличии и характере иммунопатологических изменений у обследуемого пациента, что является важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности проводимой терапии.

1. Клинический анализ крови

Анемия при РЗ может носить первичный характер, в частности при артритах, обусловленных врожденной или приобретенной гемолитической анемией. При выраженной воспалительной реакции в качестве одного из ее вторичных проявлений нередко выступает анемия, в возникновении которой играет роль целый ряд факторов. Так, ингибитором эритропоэза могут

служить цитокины, например интерлейкин-1, вырабатываемый активированными макрофагами. Кроме того, известно, что поступающие в кровотоки иммунные комплексы захватываются эритроцитами, которые переносят их в печень. Купферовские клетки печени «снимают» иммунные комплексы с эритроцитов и метаболизируют их. Однако перегруженные иммунными комплексами эритроциты могут задерживаться в селезенке и уничтожаться макрофагами красной пульпы. Системная красная волчанка (СКВ) и некоторые другие иммуновоспалительные РЗ характеризуются гемолизом, обусловленным антиэритроцитарными аутоантителами.

Помимо этого, у больных артритами возможен постгеморрагический характер анемии, вызванной кровотечением из пищеварительного тракта, например, при неспецифическом язвенном колите, злокачественных новообразованиях или гастродуоденальных язвах, возникших вследствие лечения глюкокортикостероидами (ГКС) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Активный воспалительный процесс чаще всего вызывает нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. У больных острым бактериальным артритом отмечают, кроме того, токсическая зернистость нейтрофилов и появление в периферической крови молодых клеток миелоидного ряда, в частности миелоцитов и промиелоцитов. Резко выраженное повышение содержания лейкоцитов крови характерно для лейкозов и лейкомоидной реакции миелоидного типа; причиной последней могут служить милиарный туберкулез, септический процесс, метастазы рака в костный мозг и системные иммуновоспалительные заболевания. Следует также учитывать, что лейкоцитоз без существенного изменения лейкоцитарной формулы вызывает лечение ГКС. В этих случаях лейкоцитоз обусловлен не столько выходом нейтрофилов из костного мозга, сколько мобилизацией их из пристеночного пула в сосудистом русле. У больных туберкулезным, грибковым и вирусным артритами содержание лейкоцитов крови обычно в пределах нормы, а в лейкоцитарной формуле, как

правило, отмечается относительный лимфоцитоз. Для некоторых иммуновоспалительных ревматических заболеваний (СКВ, синдром Фелти) свойственны лейкопения и гранулоцитопения. Лейкопения в сочетании с абсолютной лимфопенией за счет снижения уровня Т-хелперов — типичный признак ВИЧ-инфекции. Причиной эозинофилии периферической крови могут быть аллергические заболевания, лекарственная болезнь, грибковая инфекция (аспергиллез), глистные инвазии, метастазирующие злокачественные новообразования, гемобластозы, иммунодефицитные состояния, а также такие иммуновоспалительные РЗ, как диффузный фасциит (болезнь Шульмана) и эозинофильный гранулематозный васкулит.

Изменения содержания тромбоцитов в периферической крови при ревматических заболеваниях могут определяться как характером патологического процесса, так и его причиной. Тромбоцитопения характерна для СКВ и синдрома Фелти. Тромбоцитоз чаще всего служит проявлением лейкомоидной реакции, например при милиарном туберкулезе или раковых метастазах в костный мозг, однако, нередко, значительное увеличение числа тромбоцитов наблюдается при ревматоидном артрите высокой активности.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) зависит, с одной стороны, от уровня содержания в крови γ -глобулинов (преимущественно иммуноглобулинов (Ig) класса G), фибриногена, циркулирующих иммунных комплексов и наличия патологических белков (парапротеинов), а с другой стороны — от количества эритроцитов, их структуры, объема и электрического заряда. Увеличение СОЭ могут вызывать воспалительные процессы инфекционного и неинфекционного (например, иммунного) генеза, злокачественные новообразования, гемобластозы, выраженная анемия и др. Воспалительный процесс характеризуется значительным повышением СОЭ в острой его фазе и при быстром развитии патологического процесса. При стихании клинических симптомов воспаления нормализация СОЭ наступает раньше, чем приходит в норму большинство других острофазовых показателей. Вместе с тем лечение ГКС и НПВП замедляет темпы снижения

СОЭ. В случае медленного развития воспалительного процесса и умеренно выраженного его характера СОЭ может оставаться в пределах нормы. У большинства больных вирусными артритами СОЭ обычно повышена умеренно, либо находится в пределах нормы, однако если поражение суставов вызвано арбовирусами, возможно значительное повышение СОЭ — до 60 мм/ч. При криоглобулинемии уровень СОЭ, определяемый при комнатной температуре, существенно ниже, чем в том случае, если исследование проводить при +4 С. Кроме того, в этом случае могут отмечаться значительные колебания СОЭ в течение небольшого промежутка времени.

На результаты определения СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, ревматоидный фактор (РФ), гиперглобулинемия, анемия и др. факторы. Рекомендуется международный метод определения СОЭ по Вестергрену как наиболее чувствительный при повышении СОЭ. Верхняя граница СОЭ в норме по Вестергрену зависит от возраста и пола, рассчитывается по формуле: для женщин $СОЭ \text{ (мм/час)} = (\text{возраст в годах} + 10) / 2$; для мужчин $СОЭ \text{ (мм/час)} = (\text{возраст в годах}) / 2$.

Рекомендуемая кратность определения СОЭ составляет 1 раз в 1-3 месяца.

2. Биохимические методы исследования крови

В остром воспалительном процессе электрофоретическое исследование сывороточных белков выявляет одновременное повышение альфа-2- и γ -глобулинов. В то же время при хроническом воспалении, особенно иммунопатологического генеза, отмечается значительное повышение (в 1,5—2 раза) главным образом γ -глобулинов, основная масса которых, как уже указывалось, представлена антителами, относящимися к классу Ig G. Более существенное значение для верификации воспалительной реакции имеет определение уровня так называемых острофазовых белков, к которым относят C-реактивный белок (СРБ), сывороточный А-амилоид, орозомукоид, гаптоглобин, фибриноген, ингибиторы протеолиза (альфа-1-антитрипсин,

альфа-1-антихемотрипсин), церулоплазмин и некоторые другие. Быстрое и значительное повышение концентрации указанных белков в сыворотке крови происходит в ответ на повреждение тканей при бактериальной инфекции, паразитарной инвазии, аллергических реакциях, иммуновоспалительных заболеваниях, ожогах, травмах, ишемическом некрозе, лимфогранулематозе, злокачественных новообразованиях и др. Основная функция белков острой фазы воспаления заключается в ликвидации последствий повреждения тканей. Синтезируются острофазовые белки главным образом гепатоцитами, а в качестве индуктора их синтеза выступает интерлейкин-1, продуцируемый активированными макрофагами в очаге некроза тканей и бактериального воспаления. По скорости нарастания и степени увеличения концентрации острофазовые белки существенно различаются. Так, концентрация СРБ и сывороточного А-амилоида уже в течение нескольких часов возрастает в 500—1000 раз, тогда как уровень орозомикоида, гаптоглобина, фибриногена и ингибиторов протеолиза в течение 2—4 ч повышается только в 2—4 раза, а содержание церулоплазмينا увеличивается в течение 2—3 суток не более чем в 1,5 раза. Кинетика синтеза острофазовых белков зависит от тяжести заболевания, возраста больного и некоторых гормонов, например, ГКС, адреналина, эстрогенов. Период полужизни белков острой фазы воспаления колеблется от 3 до 6 ч, поэтому по мере стихания воспалительной реакции концентрация этих белков быстро снижается до нормального уровня. В ревматологии наибольшее распространение получило определение содержания СРБ. Одна из основных функций данного белка заключается в том, что он служит связующим звеном при прямой активации системы комплемента поверхностными структурами микроорганизмов и поврежденных клеток. Наряду с этим СРБ выполняет роль неиммунного опсонина: связываясь с фосфорилхолином и полисахаридами клеточных стенок бактерий и продуктов распада клеток, он способствует их фагоцитозу. В норме СРБ содержится в сыворотке крови в чрезвычайно низкой концентрации и не определяется обычными клиническими методами,

основанными на применении антисыворотки или латексагглютинации. Его уровень может быть измерен с помощью лазерной нефелометрии, однако данный метод не получил широкого распространения. При бактериальных инфекциях и иммунном воспалении повышение содержания СРБ, определяемое с помощью рутинных методов, происходит раньше, чем увеличение СОЭ и других острофазовых показателей. Степень повышения концентрации СРБ оценивают в баллах, соответствующих протяженности зоны преципитации в капилляре. Снижение содержания СРБ — самый ранний признак затухания острой воспалительной реакции. В отличие от СОЭ и содержания лейкоцитов в периферической крови уровень СРБ не зависит от лечения ГКС и НПВП. При вирусных инфекциях уровень СРБ, как правило, не изменяется. Нехарактерно увеличение содержания СРБ также для системной красной волчанки, а внезапное повышение его уровня у таких больных чаще всего свидетельствует о присоединении бактериальных осложнений.

СРБ — классический острофазовый белок плазмы крови, который рассматривают как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения. Период полувыведения СРБ составляет 19 ч, его считают постоянной величиной в норме и при патологии. На фоне воспаления, инфекции или травматического повреждения уровень СРБ быстро возрастает в 100 и более раз. Полагают, что при отсутствии очевидных причин (инфекция, травма, опухоли, аутоиммунная патология) небольшое увеличение СРБ отражает хроническое субклиническое воспаление сосудистой стенки, связанное с атеросклерозом. Выявлена положительная корреляция между уровнем СРБ и классическими факторами риска атеросклероза: возраст, курение, индекс массы тела, артериальное давление (АД), уровень общего холестерина, гомоцистеина, фибриногена, D-димера.

По современным представлениям, даже незначительное повышение концентрации СРБ — независимый проспективный фактор риска

кардиоваскулярных осложнений.

В зависимости от цели исследования определение концентрации СРБ проводится классическими и высокочувствительными методами. Классические методы количественного анализа СРБ в сыворотке крови, включая радиальную иммунодиффузию, иммунотурбидиметрию и иммунонефелометрию, предназначены для выявления повышенного уровня СРБ при остром воспалении и тканевом повреждении в пределах диапазона концентраций 5-500 мг/л.

Высокочувствительный анализ СРБ (вчСРБ), основанный на усилении аналитической чувствительности иммунохимических методов (иммуноферментного, иммунотурбидиметрического и иммунонефелометрического) в 10 и более раз с помощью специальных реагентов, позволяет измерять концентрации СРБ ниже 5 мг/л.

Определение СРБ классическими и высокочувствительными методами является полезным тестом для оценки активности патологического процесса у больных ревматическими заболеваниями, мониторинга и контроля эффективности терапии интеркуррентных инфекций при СКВ, системной склеродермии (ССД), дерматомиозите (ДМ) и др.

Увеличение базальной концентрации СРБ является предиктором развития рентгенологических изменений, свидетельствующих о тяжелом деструктивном поражении суставов при раннем РА. Определение базального уровня вчСРБ имеет важное значение для стратификации больных ревматическими заболеваниями по степени кардиоваскулярного риска. Базальная концентрация вчСРБ менее 1 мг/л соответствует низкому, 1-3 мг/л – среднему, более 3 мг/л – высокому кардиоваскулярному риску. Уровень вчСРБ от 3 до 10 мг/л ассоциируется с субклиническим «low grade» воспалением, а более 10 мг/л – с системным персистирующим «high grade» воспалением.

Рекомендуемая кратность определения СРБ составляет 1 раз в 1-3 месяца.

Увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови

(гиперурикемия) — один из важнейших диагностических критериев подагры. Содержание мочевой кислоты обычно определяют колориметрическим методом с применением реактива Фолина. При этом с целью исключения завышенных результатов, которые могут быть обусловлены наличием неуратных хромогенов, сыворотку необходимо предварительно прогреть до 60°C. Более специфичен уриказный метод. У мужчин верхняя граница содержания мочевой кислоты в сыворотке крови составляет 420 мкмоль/л (70 мг/л), у женщин — 360 мкмоль/л (60 мг/л). При поражении поджелудочной железы в крови регистрируется повышение активности ее ферментов: амилазы, липазы и трипсина (феномен «уклонения ферментов»).

Исследование липидного профиля крови (фенотипирование липидов) позволяет диагностировать дислипидотеинемиию и определить ее тип.

Увеличение активности кислой фосфатазы в сочетании с гиперкальциемией отмечается при костных опухолях и метастазах рака висцеральных органов (особенно предстательной железы) в кости.

При гепатите повышается активность трансаминаз и уровня билирубина за счет главным образом прямой его фракции. У больных раком печени могут выявляться такие опухолевые маркеры, как альфа-фетопротеин или раковоэмбриональный антиген.

Для гемохроматоза типично значительное увеличение содержания сывороточного железа и ферритина.

Поражение скелетных мышц у больных ДМ приводит к повышению концентрации креатинина в сочетании с увеличенной активностью креатинфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и альдолазы.

Гипергликемия обычно указывает на наличие сахарного диабета (СД).

По показаниям проводят определение содержания гормонов эндокринных желез, в частности соматотропного гормона для исключения акромегалии, паратгормона (в сочетании с определением содержания кальция и фосфора) — при подозрении на гиперпаратиреоз и т.п.

3. Клинический анализ мочи

Наличие у больного с патологией суставов постоянной гематурии при незначительном содержании белка и отсутствии цилиндров может быть связано с раком или туберкулезом почки, а также с мочеполовым шистосомозом.

Системные РЗ нередко сопровождаются гломерулонефритом, при котором наряду с эритроцитурией определяются протеинурия и цилиндрурия. Массивная протеинурия (более 3 г/л) помимо выраженного гломерулонефрита встречается при амилоидозе почек и диабетической нефропатии, а наличие в моче белка Бен-Джонса — при миеломной болезни. Для диагностики подагры в моче определяют содержание мочевой кислоты с применением тех же методов, что и при исследовании крови. Если соблюдается диета с низким содержанием пуринов, выведение уратов с мочой в течение суток в норме не превышает 3,6 ммоль (600 мг). Охроноз (алкаптонурия) характеризуется содержанием в моче значительного количества гомогентизиновой кислоты, что проявляется потемнением мочи при стоянии на открытом воздухе или добавлении щелочи, а кроме того, положительным тестом на восстанавливающие субстанции. Мышечная деструкция у больных дерматомиозитом-полимиозитом приводит к повышению суточной креатинурии.

4. Иммунологические методы исследований

4. 1. Иммуноглобулины. IgA в сыворотке содержится в форме мономера и составляет до 15% иммуноглобулинов. Секреторный IgA обнаруживают в слюне, слёзной жидкости, кишечных и бронхиальных секретах, материнском молоке. В секретах IgA находят в виде димера, содержащего так называемую J-цепь и ещё один пептид, названный секреторным компонентом.

IgM (5% иммуноглобулинов сыворотки крови) состоит из 5

мономерных субъединиц, связанных дисульфидными мостиками и J-цепью, образующих пентамер.

IgE играет важную роль в реакциях гиперчувствительности немедленного типа.

IgD находят в сыворотке в следовых количествах, но его считают основным типом иммуноглобулинов, присутствующим на мембране В-лимфоцитов.

Увеличение концентрации IgM отражает острый воспалительный процесс и защитную реакцию организма на инфекцию. Увеличение концентрации IgG отражает развитие хронического воспалительного процесса, а IgA — реакцию на токсическое повреждение или аутоиммунную патологию.

Одним из характерных признаков иммуновоспалительной патологии служит повышение в сыворотке крови уровней Ig классов А, М и особенно G. Содержание Ig обычно определяют методом радиальной иммунодиффузии, однако более предпочтительна лазерная нефелометрия. Так, если в сыворотке крови содержатся анти-IgG-антитела или имеет место образование димеров IgA, повышение уровня соответствующего класса иммуноглобулинов обнаруживается с помощью лазерной нефелометрии, но не выявляется методом радиальной иммунодиффузии. Поскольку IgE присутствует в сыворотке в низких концентрациях, для его определения используют радиоиммуноанализ или ИФА. Субклассы IgG определяют с помощью радиальной иммунодиффузии или ИФА.

Увеличение концентрации одновременно всех классов иммуноглобулинов отражает процессы поликлональной активации В-лимфоцитов и коррелирует с активностью воспалительного процесса при РЗ. Преимущественное повышение содержания IgA обычно характерно для геморрагического васкулита (болезни Шенлейна—Геноха), а резкое возрастание концентрации IgM может быть проявлением моноклональной гаммапатии. Повышение уровня IgA у пациентов с анкилозирующим

сподилитом может являться предиктором развития специфической нефропатии. Увеличение концентрации IgA наблюдают при поражениях печени, IgA-нефропатии, глютеновой энтеропатии, реже — при реактивного артрита, хронических гнойных заболеваниях лёгких, синдроме приобретённого иммунодефицита; увеличение концентрации IgM характерно для первичного билиарного цирроза, острой ревматической лихорадки (ОРЛ).

Определенное значение имеет также снижение уровня иммуноглобулинов. Так, внезапное резкое снижение их уровня при болезни Шегрена чаще всего указывает на присоединение злокачественного лимфопролиферативного заболевания (лимфомы). При наследственном дефиците IgA повышена частота иммунопатологических заболеваний

4.2. Циркулирующие иммунные комплексы. Непосредственное участие циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в развитии воспалительного процесса убедительно доказано главным образом для СКВ. Тем не менее, данный показатель обычно учитывают в ревматологии, поскольку он часто бывает повышен при иммунопатологических заболеваниях. Уровень ЦИК дает определенное представление об активности иммунного воспаления и эффективности проводимой терапии. Повышение уровня ЦИК наблюдается при диффузных болезнях соединительной ткани, системных васкулитах, подостром инфекционном эндокардите, ВИЧ-инфекции, болезни Крона, аутоиммунном гепатите и др. У больных ревматоидным артритом (РА) увеличение содержания ЦИК свидетельствует о развитии системного ревматического процесса. Для определения уровня ЦИК чаще всего применяют метод селективной преципитации полиэтиленгликолем. Вместе с тем, учитывая гетерогенность ЦИК, целесообразно применять одновременно несколько методов определения, причем наилучшим считается метод связывания ЦИК с C1q-компонентом комплемента. При анализе результатов, полученных в процессе определения как ЦИК, так и иммуноглобулинов, следует учитывать, что клиническое значение имеют только кратное (в 2, 3

раза и более) повышение их содержания.

4.3. Антитела к стрептококку группы А. Стрептококковая инфекция вызывает увеличение титров антистрептококковых антител. Определение антистрептококковых антител используют для диагностики ОРЛ и острого гломерулонефрита. Наибольшее распространение получило определение антител к стрептолизину-0 и антител к дезоксирибонуклеазе В. Титры антистрептококковых антител повышаются через 1 неделю после инфекции, достигают пика через 3 -5 нед и снижаются до нормы через 6 -12 мес.

Диагностическое значение имеют повышенные или повышающиеся титры антител к стрептолизину-0 и антител к дезоксирибонуклеазе В. Увеличение титров антител к стрептолизину-0 обнаруживают более чем у $\frac{2}{3}$ больных с ОРЛ и только у 50% больных острым гломерулонефритом, развивающимся после стрептококковой пиодермии. Положительные результаты определения антител к дезоксирибонуклеазе В выявляются у 90% больных этими заболеваниями. Максимальные титры антистрептококковых антител выявляются в период развития полиартрита. Позднее (при наличии признаков кардита или хорей) титры антител к стрептолизину-0 и антител к дезоксирибонуклеазе В уменьшаются, что снижает диагностическую ценность данных тестов.

4.4. Ревматоидный фактор. У 60—80% больных РА в сыворотке крови выявляется так называемый ревматоидный фактор (РФ), который представляет собой группу антител, чаще всего относящихся к IgM и специфически реагирующих с детерминантами (эпитопами) на Fc-фрагменте молекулы собственных (аутологических) IgG, причем преимущественно IgG3, способном фиксировать комплемент. По наличию или отсутствию РФ различают соответственно серопозитивную и серонегативную формы РА. Рутинные методы обнаружения РФ основаны на выявлении феномена агглютинации исследуемой сывороткой эритроцитов барана, покрытых кроличьим антиэритроцитарным γ -глобулином (реакция Ваалер—Роузе), или частиц латекса с адсорбированным на них человеческим γ -глобулином

(латекс-тест). Рекомендуется применять одновременно оба метода, поскольку каждый из них имеет свои достоинства и недостатки. Необходимо также учитывать, что наличие РФ в сыворотке крови может оказывать негативное влияние на результаты других серологических реакций. В норме титры сыворотки, вызывающие агглютинацию, в реакции Ваалер—Роузе не должны превышать 1:32, а при латекстесте — 1:20, однако в подавляющем большинстве случаев обе реакции бывают отрицательными. Следует также иметь в виду, что с помощью обоих методов выявляют главным образом РФ, относящийся к IgM. Вместе с тем у некоторых больных РА в сыворотке крови содержится РФ, представляющий другие классы иммуноглобулинов, в частности, IgG, A и, реже, E, для определения которых требуется применение радиоиммунных, иммуноферментных, иммунофлюоресцентных или других современных высокочувствительных методов, не получивших пока широкого распространения. Кроме того, у отдельных больных серонегативным РА с помощью специальных методических приемов можно обнаружить так называемый скрытый РФ в составе ЦИК. Однако выявляемый таким образом РФ обычно содержится в низких титрах, и диагностическая ценность его ставится под сомнение, равно как и клиническое значение РФ, относящегося к IgA, G и E. Имеются данные, что у больных РА могут определяться антитела, реагирующие не с Fc-фрагментом, а с Fab-фрагментом молекулы IgG либо реагирующие с иммуноглобулинами других классов. Однако эти аутоантитела не относят к РФ.

Умеренное (2—4-кратное) повышение титра РФ может выявляться при диффузных болезнях соединительной ткани (особенно при синдроме Шегрена), заболеваниях печени (чаще при циррозе), туберкулезе, проказе, сифилисе, подостром инфекционном эндокардите, инфекционном мононуклеозе, вирусном гепатите В, ВИЧ-инфекции, паразитарных инвазиях (лейшманиоз, трипаносомоз), хроническом лимфопатии, макроглобулинемии Вальденстрема, злокачественных новообразованиях, особенно метастазирующих в синовиальную оболочку, а также у 5—10% здоровых лиц

(главным образом у стариков). Вместе с тем РФ, как правило, отсутствует при болезни Бехтерева, псориатическом артрите, реактивном артрите и других заболеваниях, характеризующихся наличием антигена HLA-B27. Обычно РФ отсутствует также при остром бактериальном и микрокристаллических артритах.

4.5. Антитела к модифицированному цитрулинированному виментину (Anti-MCV). Anti-MCV(антитела к модифицированному цитруллинированному виментину) - высокочувствительный маркер для диагностики и мониторинга РА. Виментин является белком цитоскелета различных типов клеток, таких как клетки мезенхимы и эндотелия, фибробласты, хондроциты и остециты. Он используется в качестве маркера опухолей мягких тканей. С 1994 виментин (ранее известный как Sa-антиген) упоминается в контексте РА. Виментин - широко распространенный в организме цитруллинированный белок, который синтезируется и модифицируется макрофагами под регуляцией провоспалительных и воспалительных цитокинов. Его высвобождение в процессе апоптоза и некроза не влияет сильно на внеклеточную концентрацию. Виментин синтезируется эндоплазматическим ретикулумом и комплексом Гольджи и встречается в синовиальной ткани пациентов с РА. Положительно заряженная аминотерминальная последовательность позволяет виментину прямо связываться с фосфолипидами мембраны ЭПР. Структура С-концевой последовательности позволяет осуществлять транспорт из ЭПР в комплекс Гольджи.

Цитруллинирование это повсеместно встречающаяся, не входящая в состав белков, аминокислота, которая является промежуточным продуктом обмена мочевины. Во многих белках синовиальной жидкости обнаруживаются аргининовые остатки. Фермент пептидил-аргинин дезиминаза (PAD), который находят в большом количестве в синовиальной жидкости при воспалении (в виде изоформ PAD2 и PAD4), катализирует процесс превращения аргинина в цитруллин. Изоферменты PAD2 и PAD4

цитруллинируют многие синовиальные белки, включая виментин. Цитруллинированные циклические пептиды активируют Т-лимфоциты и связываются с HLA-DR4 на поверхности антиген - представляющих клеток. Модифицированные формы виментина С помощью современного протеомного анализа и определения параметров эпитопов исследователи компании ORGENTEC смогли показать, что виментин обладает многими свойствами, необходимыми для цитруллинирования. Цитруллинирование виментина ферментом PAD приводит к изменению структуры белка и росту возможных эпитопов - мишеней аутоантител, связанных с РА. Дополнительно были идентифицированы различные изоформы, образованные превращением аргининовых остатков в цитруллин. ORGENTEC выбрал из многих модифицированных цитруллинированных изоформ виментина те, на которые пациенты с РА дают максимальный антительный ответ. Для одной из этих модифицированных цитруллинированных изоформ было доказано, что она специфична только для пациентов с РА. Эта форма была получена, и ее специфичность в качестве мишени для аутоантител была охарактеризована. Выбор антигена естественного происхождения сделан на основе его наилучших характеристик чувствительности и специфичности. Антитела против цитруллинированного виментина высоко специфичны для диагностики РА: специфичность составила 98%.

4.6. Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (анти-ССР).

Недавно был идентифицирован Ag, индуцирующий выработку аутоАТ к перинуклеарному фактору и кератину. Им оказался эпидермальный белок филагрин, ассоциированный с промежуточными филаментами в процессе ороговения кератиноцитов эпидермиса. Профилагрин, присутствующий в кератогиалиновых гранулах букальных человеческих клеток, протеолитически расщепляется до филагина в процессе клеточной дифференциации. На этой стадии белок дефосфорилируется и некоторые аргининовые остатки превращаются в цитрулин. Было показано, что АТ,

взаимодействующие с линейным синтетическим пептидом, содержащим необычную аминокислоту цитруллин, присутствуют в 79% сывороток от больных РА со специфичностью для РА 97%. Анти-ССР обнаруживаются на очень ранней стадии РА. Кроме того, тест позволяет дифференцировать эрозивную и неэрозивную формы РА. У анти-ССР положительных пациентов отмечается большая степень повреждения хряща по сравнению с анти-ССР отрицательными пациентами. Прогностическая ценность метода возрастает, если его используют в комбинации с РФ. Этот тест позволяет дифференцировать РА с другими ЗСТ. В настоящее время тест является ключевым серологическим диагностическим методом для пациентов с РА.

4.7. Криоглобулины. Одним из факторов патогенеза и лабораторным показателем системного иммунопатологического воспалительного процесса считают так называемые криоглобулины, которые представляют собой гетерогенную группу иммуноглобулинов, характеризующихся способностью к аномальному осаждению или образованию геля при температуре ниже 37 °С (криопреципитация). В основе феномена криопреципитации лежит образование комплекса антиген-антитело-РФ. У больных со смешанными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) чаще всего выявляются смешанные криоглобулины, как правило, состоящие из IgM-РФ, поликлональных IgG, низкомолекулярного IgM и фибронектина. Наличие криоглобулинов коррелирует с повышением СОЭ при +4 °С, системным характером ревматического воспалительного процесса и высокой его активностью. Криоглобулинемия встречается, кроме того, при лимфопролиферативных заболеваниях, циррозе печени, саркоидозе, подостром бактериальном эндокардите, сифилисе, абсцессе внутренних органов, кокцидиоидомикозе, некоторых вирусных инфекциях (вирусный гепатит С, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция), глистных и протозойных инвазиях. Однако состав криоглобулинов при этом нередко иной, чем у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Криоглобулины определяют путем экспозиции сыворотки крови в

течение 48—72 ч при температуре +4 °С с последующим определением концентрации белка преципитата и его иммунохимического состава. В процессе ретракции кровяного сгустка и отделения его от сыворотки вместе со сгустком могут удаляться криоглобулины, так же как ЦИК и аутоантитела. В то же время наличие криоглобулинов затрудняет выявление моноклонального IgM при электрофоретическом исследовании сыворотки, а также влияет на результаты определения компонентов комплемента. Поэтому указанные исследования следует проводить при температуре +37 °С.

4.8. Циркулирующие аутоантитела. Для определения аутоантител в сыворотке крови применяют иммунофлюоресцентный, иммуноферментный и иммуноэлектрофоретический методы.

Антитела к нативной двуспиральной ДНК считаются наиболее специфичным маркером СКВ; реже встречаются, но более специфичны именно для СКВ антитела к Sm-антигену, поли (АДФ) рибозе и нуклеолярным (ядрышковым) антигенам пролиферирующих клеток;

Антигистоновые антитела характерны для лекарственной волчанки;

Антитела к ядерному рибонуклеопротеину типичны для СЗСТ.

Антитела к центромерам и, реже, к Scl-антигену выявляются при ССД; анти-Scl-70 при этом являются предиктором тяжелого течения заболевания

Антитела к Ro- и La-антигенам встречаются при синдроме Шегрена, сочетающимся с васкулитом.

4.9. Антигены системы HLA (Human Leukocyte Antigens).

Методы определения: комплементзависимый лимфоцитотоксический тест (метод Тerasaki), полимеразная цепная реакция.

Экспрессия *HLA-B27* тесно ассоциирована с анкилозирующим спондилитом (АС) и другими серонегативными спондилоартритами. Частота носительства *HLA-B27* при АС составляет 90-95%; у больных псориатическим артритом, реактивным артритом, спондилоартритом при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, ювенильным АС — 20-

90%, в общей популяции — 6-8%. Несмотря на высокую диагностическую чувствительность (90%) и специфичность (92%) HLA-B27 у больных АС, его определение не рекомендуют использовать в качестве скринингового теста для диагностики АС в популяции, так как рентгенологические и клинические признаки сакроилеита развиваются у 15-20% носителей HLA-B27. Типирование HLA-B27 целесообразно при 50% вероятности наличия АС, особенно у больных с короткой продолжительностью болезни, атипичным суставным синдромом и отсутствием чётких рентгенологических признаков поражения крестцово-подвздошных сочленений. Вероятность диагноза АС в этой группе больных при наличии HLA-B27 увеличивается до 90%, а при отсутствии — снижается до 10%. Тестирование HLA-B27 полезно для прогнозирования более тяжёлого течения суставного синдрома у носителей данного генетического маркера.

Больные РА часто бывают носителями антигена *HLA-DR4* и *HLA-Dw4*, а для пациентов с болезнью Бехчета характерно наличие антигена *HLA-B50*.

4.10. Система комплемента. Система комплемента, включающая более 20 белков плазмы крови, играет важную роль в развитии воспаления и иммунного ответа. Существует два пути активации комплемента: классический и альтернативный, которые функционируют независимо друг от друга. К белкам классического пути активации комплемента относят: C1q, C1s, C1r, C4, C2, C3; белки альтернативного пути включают пропердин, факторы В, D и С3. Компонент С3 занимает центральное место в обоих путях активации комплемента. Белки С5-С9 обозначают как терминальные компоненты (мембраноатакующий комплекс), их считают общими для обоих путей и осуществляют лизис и повреждение клеток-мишеней. Активация классического пути происходит при взаимодействии C1q с иммунными комплексами, содержащими антитела IgG1, IgG2, IgG3, IgM. Активация альтернативного пути может происходить в отсутствие антител за счёт воздействия липополисахаридов бактерий, вирусов и вирус-инфицированных

клеток. Существует ряд факторов, затрудняющих интерпретацию результатов исследования системы комплемента. Уровень компонентов комплемента в крови — интегральный показатель динамического процесса их синтеза, деградации и утилизации, поэтому концентрация компонентов комплемента может существенно не меняться даже при наличии их явного потребления. Компоненты комплемента могут вести себя как острофазовые белки, что отражается в виде увеличения их концентрации, несмотря на активное потребление.

Таблица 2

Стандартные профили аутоантител для диагностики системных РЗ

Заболевание	Профиль
СКВ	Антинуклеарный фактор (АНФ), анДНК, aSm, aRo/SS-A, aLa/SS-B, aRNP, антитела к кардиолипину – aКЛ, aC1q
РА	IgM/IgA РФ, антитела к цитруллинированным белкам – АЦЦП, АМЦВ, АКА, АПФ, антифилагриновые антитела, антитела к Ра 33, BiP (P-68)
Антифосфолипидный синдром	IgG/IgM aКЛ, IgG/IgM антитела к β_2 -гликопротеину I – $\alpha\beta_2$ -ГПП, волчаночный антикоагулянт – ВА)
ССД	aScl-70, антицентромерные антитела (АЦА), антинуклеолярные антитела (aTh/To, aРНК-полимеразе III, aPM-Scl, aU1 РНП, антитела к фибрилларину - aU3 РНП)
ПМ/ДМ	Антитела к аминоксилсинтетазам тРНК - Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS; антитела к SRP, Mi-2, PM-Scl, KJ)
Системные васкулиты	цАНЦА, пАНЦА, антитела к протеиназе 3 и миелопероксидазе
Аутоиммунные гепатиты	АНФ, антитела к гладкой мускулатуре (SMA), микросомам печени и почек I типа – LKM1, цитоплазматическому антигену печени LC-1, растворимому антигену печени/поджелудочной железы SLA/LP, митохондриям – AMA-M2
Воспалительные заболевания кишечника (Болезнь Крона, неспецифический язвенный колит)	IgG/IgA антитела к <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> – ASCA, пАНЦА, атипичные АНЦА

4.11. Развернутая оценка иммунного статуса. Для большинства аутоиммунных заболеваний характерны довольно однотипные изменения: Т-лимфопения с нарушением нормального соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4/CD8), снижение пролиферативного ответа лимфоцитов на

митогены, признаки поликлональной активации В-лимфоцитов, нарушение супрессорной активности, депрессия клеточных цитотоксических реакций. Перспективным представляется также определение некоторых компонентов системы комплемента. Например, при амилоидозе отмечается повышение уровня компонента С3, а при злокачественных опухолях — компонента С4. В то же время у больных СКВ и другими иммунопатологическими заболеваниями содержание компонентов С3 и С4 снижено. Получены данные о роли врожденного дефицита некоторых компонентов системы комплемента в развитии РЗ. Например, недостаток компонента С4 считается фактором риска возникновения СКВ, дефицит компонента С2 — васкулита и синдромов, напоминающих СКВ, РА и ДМ, а низкий уровень компонента С7 — склеродермоподобных клинических проявлений.

5. Микробиологические методы исследования

Микробиологические методы применяют в ревматологии для диагностики инфекционных артритов, вызванных непосредственным поражением возбудителем синовиальной оболочки, и артритов иммунопатологического генеза обусловленных воздействием на организм антигенов микроорганизмов. Диагностика большинства инфекционных артритов базируется главным образом на методах выявления возбудителей в суставном выпоте и биоптатах синовиальной оболочки. При некоторых инфекционных и параинфекционных артритах имеет значение также поиск возбудителей в биологических средах (кровь, моча, кал, мокрота, мазки из зева, отделяемое из уретры) и экстраартикулярных тканях (увеличенные лимфатические узлы, костный мозг, участки кожной сыпи). Кроме того, для диагностики отдельных инфекций применяют серологические методы выявления специфических антител (реже антигенов) и внутрикожные пробы с антигеном возбудителя. Для определения специфических антител в сыворотке крови желательно исследовать одновременно иммуноглобулины

классов M, G и A, причем повторно — с интервалом 3—4 недели.

6. Исследование синовиальной жидкости

Исследование синовиального выпота позволяет дифференцировать воспалительные и дегенеративные поражения суставов, кроме того, оно имеет существенное значение для диагностики некоторых артритов, особенно острых бактериальных и микрокристаллических. Ввиду очень незначительного количества и высокой вязкости синовиальной жидкости получить ее в норме редко удается при пункции даже крупного сустава, например коленного. При патологическом процессе в суставе содержание синовиальной жидкости увеличивается, изменяется ее внешний вид, физико-химические и биологические свойства, а также клеточный состав. Полученную в результате пункции полости сустава синовиальную жидкость называют суставным, или синовиальным, выпотом. Изменения, выявляемые в синовиальном выпоте, зависят от характера патологического процесса в суставе, степени его выраженности, стадии заболевания, давности поражения и предшествовавшей терапии. Считается, что физикально определяемые признаки выпота в любом суставе служат показанием к диагностической пункции суставной полости, причем она абсолютно показана при моноартикулярном поражении. Однако в реальных условиях получить синовиальный выпот удастся главным образом из полости коленного сустава путем пункции его медиального верхнего заворота. Как уже указывалось, признаками скопления выпота в полости коленного сустава служат флюктуация парапателлярных заворотов и баллотирование надколенника. Значительно реже удается получить синовиальный выпот из полости других суставов, например, плечевого, тазобедренного, голеностопного и лучезапястного. Пункцию полости сустава следует проводить до начала антибактериальной терапии в условиях чистой перевязочной со строгим соблюдением асептики и антисептики во избежание

внесения микрофлоры. Синовиальный выпот доставляют в лабораторию в течение 10—15 мин после получения. Допускается его хранение при температуре +4°C в течение не более 24 ч. Полученный суставной выпот (при его достаточном количестве) делят на три порции: первую порцию помещают в стерильную пробирку для посева на микрофлору; для транспортировки рекомендуется применять 5% кровяной агар; вторую порцию для предотвращения свертывания немедленно смешивают с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетатом; в свежем выпоте определяют количество клеток в камере Горяева и клеточную формулу в мазке, окрашенном по Романовскому—Гимзе; кроме того, путем центрифугирования получают осадок, который фиксируют в течение 15 мин в абсолютном спирте и исследуют с целью обнаружения рагоцитов, LE-клеток, амилоида, а также для бактериоскопии с окраской мазков по Граму и Цилю—Нильсену; третью порцию также центрифугируют и исследуют осадок для выявления кристаллов уратов и пирофосфата кальция, а надосадочную жидкость — для определения вязкости, качества муцинового сгустка, содержания общего белка, реакции Вассермана, РФ, ЦИК и др.

Определяющее значение для диагностики инфекционного, особенно острого бактериального артрита, имеет микробиологическое исследование синовиального выпота. Поэтому, если при пункции сустава получено небольшое количество синовиального выпота, необходимо проводить, прежде всего, бактериологическое исследование.

В случае моноартикулярного поражения и подозрения на инфекционный артрит любого, даже мелкого сустава при отсутствии явных симптомов выпота целесообразна попытка получения хотя бы минимальных количеств содержимого суставной полости для микробиологического исследования.

Для этой цели может быть рекомендована методика Христенсена, которая заключается в следующем: Пункцию сустава выполняют с помощью шприца объемом 20 мл и иглы диаметром 0,8 мм. В полость сустава вводят иглу, затем, отжимая поршень назад, медленно

извлекают ее через воспаленную синовию и периартикулярные ткани. Таким образом, обычно удается получить каплю суставной жидкости, а если видимой капли нет, то промывают шприц 2 мл стерильного физиологического раствора. Каплю, смыв со шприца и сам шприц с иглой немедленно доставляют в асептических условиях в микробиологическую лабораторию, если каплю при пункции получить не удалось, смыв физиологического раствора предварительно центрифугируют и осадок высевают. Аналогичным методом может извлекаться содержимое полости сустава для выявления кристаллов у больных подагрой и хондрокальцинозом. Необходимо помнить, что результаты исследования синовиального выпота в значительной степени зависят от того, какие конкретные задачи ставит лечащий врач перед лаборантом. Следует осторожно обращаться с синовиальным выпотом, поскольку он может быть источником заражения, в частности, сифилисом, вирусом гепатита В, ВИЧ-, грибковой и другой инфекцией.

Цвет и прозрачность суставного выпота зависят от содержания в нем патологических примесей и их характера. Для большинства артритов характерен мутновато-желтый выпот, называемый серозным. Мутно-белый выпот, иногда с серовато-зеленым оттенком, хлопьями и кровянистой примесью, обычно указывает на его гнойный характер и служит типичным признаком острого бактериального артрита, а кроме того, может нередко выявляться при грибковых и амебиазном артритах. В некоторых случаях при подагре и хондрокальцинозе (псевдоподагре) наблюдается молочно-белый выпот, похожий на гнойный экссудат вследствие большого содержания в нем нейтрофильных лейкоцитов. Кроме того, молочно-белый выпот может быть обусловлен скоплением в полости сустава значительного количества кристаллов моноурата натрия или холестерина. В таком выпоте почти полностью отсутствуют клеточные элементы, и он сохраняет нормальную вязкость. Равномерное окрашивание выпота в розовый или красный цвет свидетельствует о его геморрагическом характере. Причиной

геморрагического выпота могут служить гемофилия травма, пигментный виллонодулярный синовит, синовиальная гемангиома метастазы рака в синовию или эпифиз кости, тромбоцитопения, лечение гепарином и др. Вместе с тем появление примеси крови в конце процедура пункции связано с самой манипуляцией, а не с патологией сустава. Коричневый цвет выпота отмечается при охронозе, синовиальной гемангиоме, длительно существующем пигментном виллонодулярном синовите.

Воспалительное поражение суставов характеризуется специфическими изменениями, выявляемыми при физико-химическом, биохимическом и цитологическом исследовании. Вследствие уменьшения концентрации гиалуроновой кислоты и степени ее полимеризации происходит снижение вязкости выпота. Это проявляется в том, что при вытягивании экссудата нити не образуются, либо длина их не превышает 3 см (при возможности лучше ориентироваться на показатели вискозиметра). При добавлении 1 мл 5% уксусной кислоты к 4 мл выпота, налитого в стеклянный цилиндр, образуется не плотный, а рыхлый хлопьевидный сгусток.

В суставном выпоте в 2—3 раза увеличивается содержание белка (более 30 г/л) и выявляется фибриноген. В связи с этим при длительном стоянии выпота в нем спонтанно образуется сгусток.

Типичным считается также увеличение в нем общего количества клеток более 5000 в 1 мм³ со значительным преобладанием нейтрофильных лейкоцитов над мононуклеарными (лимфоцитами и моноцитами). При острых артритах уровень цитоза обычно составляет 10000—25000 в 1 мм³, а при остром бактериальном артрите и иногда также при подагре превышает 50000 в 1 мм³, причем почти все клеточные элементы представлены нейтрофильными лейкоцитами. При резком повышении содержания нейтрофильных лейкоцитов в синовиальном выпоте в нем существенно снижен уровень глюкозы, тогда как концентрация молочной кислоты повышена. У больных туберкулезным и сифилитическим артритами среди

клеточных элементов синовиального выпота отмечается значительное содержание мононуклеарных лейкоцитов. Преобладание в выпоте мононуклеарных лейкоцитов может наблюдаться также у больных ревматоидным артритом, диффузными болезнями соединительной ткани, серонегативными спондилоартропатиями, саркоидозом. Повышенное содержание в синовиальном выпоте эозинофильных лейкоцитов характерно для паразитарных и аллергических артритов.

Показания исследования выпота при заболеваниях: остеоартроз (ОА), острый бактериальный артрит, бруцеллезный артрит, бактериальные инфекции, микрокристаллические артриты (подагра, хондрокальциноз, гидроксиапатитовая артропатия), хронические артриты различной нозологической принадлежности, реактивные артриты, системная красная волчанка, ревматоидный артрит.

6.1. Показатели синовиальной жидкости в норме. Нормальная синовиальная жидкость (СЖ) стерильная, светло-желтая, прозрачная и вязкая, цитоз не превышает $0,18 \times 10^9/\text{л}$. Клеточный состав СЖ представлен клетками покровного слоя синовиальной оболочки и лейкоцитами, при этом в норме преобладают моноциты и лимфоциты (до 75%), количество полиморфно-ядерных нейтрофилов колеблется от 0 до 25%, а синовиоцитов - от 0 до 12% (таблица 1).

Количество. В норме 0,2-2 мл, при суставных заболеваниях 3-25 мл и более.

Цвет. В норме светло - желтый; при дегенеративно-дистрофических заболеваниях - светло- желтый, желтый, соломенный; при воспалительных - от светло-желтого до бурого, лимонный, янтарный, серый, розоватый.

Прозрачность. Различают четыре степени прозрачности СЖ: прозрачная, полупрозрачная, умеренно мутная, интенсивно мутная. В норме СЖ прозрачная, при невоспалительных заболеваниях суставов - прозрачная, полупрозрачная, при воспалительных - умеренно или интенсивно мутная.

Осадок. В норме осадка нет; при воспалительных заболеваниях суставов осадок обнаруживается практически всегда. Как правило, это обрывки

клеточных мембран, фибриновых нитей, коллагеновых волокон, обломки хряща и синовиальной оболочки, образующиеся в процессе деструкции, в ряде случаев также кристаллы.

Плотность муцинового сгустка. В норме муциновый сгусток плотный, при невоспалительных заболеваниях суставов - умеренно плотный, при воспалительных - рыхлый или умеренно рыхлый.

Вязкость. Вязкость СЖ определяют различными способами. В рутинных исследованиях вязкость СЖ принято определять по длине муциновой нити. Различают три степени вязкости: низкая - до 1 см, средняя - до 5 см и высокая - свыше 5 см. В норме вязкость СЖ высокая, при невоспалительных заболеваниях суставов - средняя, при воспалительных - низкая.

Существуют также инструментальные методы оценки вязкости СЖ.

Цитоз. В пробирки, содержащие 0,4 мл изотонического раствора натрия хлорида, добавляют по 0,02 мл СЖ. Подсчет общего числа клеток производят в счетной камере. При невоспалительных заболеваниях суставов общее число клеток не превышает $3 \times 10^9/\text{л}$, при воспалительных - колеблется от 3 до $50 \times 10^9/\text{л}$. В септической СЖ цитоз превышает $50 \times 10^9/\text{л}$.

Синовиоцитогарамма. При невоспалительных заболеваниях суставов в СЖ преобладают лимфоциты (до 80%), при воспалительных - полиморфно-ядерные нейтрофилы (до 90%).

Рагоциты. В нормальной СЖ рагоцитов нет. При невоспалительных заболеваниях суставов и серонегативных спондилоартритах количество рагоцитов составляет от 2 до 15% от общего числа клеток. При РА количество рагоцитов достигает 40% и более в зависимости от степени местной воспалительной активности.

Цитохимия. Рост активности внутриклеточной щелочной и кислой фосфатаз в нейтрофилах СЖ у больных с воспалительными заболеваниями суставов.

Кристаллы. Кристаллы в СЖ идентифицируют при помощи поляризационного микроскопа. Довольно надежно идентифицируются кристаллы уратов и кальция пирофосфата, имеющие противоположные

оптические свойства. Кристаллы гидроксиапатита в связи с небольшими размерами могут быть выявлены только при электронной микроскопии.

Общий белок. В норме содержание белка в СЖ составляет 15—20 г/л, при воспалительных заболеваниях - 35-48 г/л, при РА до 60 г/л.

Ревматоидный фактор, С-реактивный белок. В нормальной СЖ РФ не обнаруживается, при невоспалительных заболеваниях суставов может определяться в не большом титре - 1:20-1:40; при серопозитивном РА титр ревматоидного фактора в СЖ существенно превышает 1:40. Уровень СРБ в СЖ при невоспалительных заболеваниях суставов составляет 0,001 г/л, при воспалительных - от 0,01 до 0,06 г/л и выше.

Таблица 1.

Исследование синовиальной жидкости

Нозологическая форма	Цвет	Прозрачность	Вязкость	Муциновый сгусток	Число лейкоцитов /мл	Нейтрофилы в %	Клетки	Общий белок г/л	РФ	Глюкоза ммоль/л	Обрывки хряща	Кристаллы	Бактерии
Норма	СЖ	П	Высокая	Хор.	0,2	10-15	-	10-15	-	3-5,5	-	-	-
Травматический ОА	СЖ кр	П	Высокая	Хор.	1-2	10-15	-	20-30	-	3-5,5	+	-	-
Вторичный синовит	Янт арн.	М	Низкая	Пл ох.	1	25-50	-	30-40	-	3-5,5	+	-	-
РА	Ж и з	М	Низкая	Пл ох.	5-25	75	Рагоциты	40-60	+/-	2	-	-	-
Ревматизм	Ж	М	Низкая	Хор.	1-10	50	-	20-40	-	-	-	-	-
АС	Ж	М	Низкая	Хор.	1-5	50	Рагоциты	30-40	+/-		-	-	-

Псориази- ческий артрит	Ж и З	М	Низ- кая	Хо- р.	10- 20	80	-	30- 50	+ /-		-	-	-
СКВ	Ж	М	Выс- окая	Хо- р.	1- 10	50	ЛЕ- кл.	30- 40	-		-	-	-
Подагри- ческий артрит	Ж	М	Низ- кая	Пл- ох.	10- 25	65	-	30- 50	-		-	+	-
Хондрока- льциноз	Ж	М	Низ- кая	Хо- р.	1-5	25- 30	-	30- 40	-		-	+	-
Септиче- ский артрит	Кр	М	Низ- кая	Пл- ох.	80	75- 90	-	40- 60	-	1,5	-	-	+
Пигмент- ный артрит	Кор- ич.	М	Выс- окая	Хо- р.	1-5	10	-	20- 30	-		-	-	-

Сокращения: СЖ - соломенно-желтый, Ж - желтый, Кр. - кровянистый, З - зеленый, П - прозрачная, М - мутная, Хор. - хороший, Плох. - плохой

Инструментальные методы исследования в ревматологии

1. Рентгенография суставов. Рентгенографию симметричных (больного и здорового) суставов необходимо проводить в прямой и боковой проекциях, а при исследовании тазобедренных и плечевых суставов — также в косой проекции. Жесткость рентгеновских лучей подбирают таким образом, чтобы можно было получить тонкий структурный рисунок губчатого вещества кости. При подозрении на РА проводят рентгенологическое исследование суставов кистей с захватом лучезапястных суставов и суставов дистальных отделов стоп даже при отсутствии явных субъективных и объективных клинических признаков их поражения (рисунок 1).



Рис. 1. Обзорная рентгенография кистей в прямой проекции. Выраженный околоуставной остеопороз. Множественные кисты. Резко сужены щели суставов. Немногочисленные эрозии суставных поверхностей. Симметричные изменения.

При серонегативных спондилоартропатиях, показана рентгенография позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений. Рентгенограмму анализируют в определенной последовательности: очертание суставной щели, костная структура суставных концов костей, их размеры, форма и соотношение между собой (наличие вывихов и подвывихов), контуры кортикального слоя, состояние периартикулярных мягких тканей. Рентгенологические данные оценивают с учетом возрастных особенностей у детей и стариков и сопоставляют с клинической картиной и давностью заболевания.

Ввиду рентгенонегативности хряща, покрывающего суставные концы костей, между ними при рентгенологическом исследовании выявляется так называемая суставная щель. С уменьшением толщины суставного хряща вследствие его истончения или разрушения отмечается сужение суставной щели. Это происходит главным образом при хронических заболеваниях

суставов воспалительного и дегенеративно-дистрофического характера, а также при быстро прогрессирующих острых гнойных артритах. У больных хроническим артритом при полном разрушении хряща с развитием фиброзного или костного анкилоза суставная щель на рентгенограмме отсутствует. В то же время при ОА анкилоз не развивается, поэтому полного исчезновения суставной щели обычно не бывает. Значительный выпот в полость сустава либо утолщение хряща (акромегалия) вызывает расширение суставной щели.

Наиболее ранний рентгенологический признак воспалительного поражения суставов — околосуставной остеопороз, который представляет собой перестройку костной структуры в виде уменьшения количества костных балок в единице объема кости. При этом отмечаются разрежение и повышение прозрачности губчатого вещества кости. Спонгиозная сеть становится крупнопетливой, сохранившиеся костные балки выступают более отчетливо (рисунок 2).



Рис. 2. Выраженный околосуставной остеопороз

При дегенеративно-дистрофических поражениях суставов уже в начальной фазе заболевания в субхондральном слое эпифизов развивается процесс, противоположный остеопорозу, называемый остеосклерозом и характеризующийся увеличением количества костного вещества в единице

объема кости. В этом случае отмечается уплотнение костной ткани, обычно также утолщение и расширение кортикального слоя (рисунок 3).



Рис. 3. Рентгенограмма области правого запястья. Остеосклероз.

На поздних стадиях ОА появляются остеофиты — краевые костные разрастания в виде заостренных шипов, гребней или губ, окружающих суставные головки и суставные впадины. В выраженных случаях остеофиты ведут к деформации суставов (рисунок 4).



Рис. 4. Краевые остеофиты.

Нормальный периост на рентгенограмме не виден, однако при различных патологических процессах (остеосаркома, акромегалия,

сифилитический и псориатический артриты) в периосте возникает реактивное воспаление — периостит. Обычно периостит рентгенологически проявляется к концу второй недели заболевания. Периост утолщается, и в нем постепенно откладываются соли кальция. Контуры периостальных наслоений бывают гладкими или неровными, а структура — гомогенной или слоистой.

Для обнаружения рентгенологических изменений в периартикулярных тканях необходимо сделать снимок в мягком режиме. В результате воспалительной инфильтрации и опухолевого поражения в околоуставных мягких тканях может выявляться уплотнение, а при синовиальном хондроматозе — круглые костно-хрящевые образования. Периартикулярные кальцификаты могут представлять собой кальцинированные гельминты (шистосомы, филлярии), кроме того, они характерны для ряда других РЗ, в частности, микрокристаллических артритов (хондрокальциноз, гидроксиапатитовая артропатия), системной склеродермии, дерматомиозита, саркоидоза, гиперпаратиреоза, хондромы сустава, опухолей периартикулярных мягких тканей, лейкозов, миеломной болезни, хронической почечной недостаточности при длительном гемодиализе и др.

2. Рентгенологическая диагностика остеопороза. Течение РЗ часто осложнено развитием вторичного остеопороза. При вторичном остеопорозе, сопровождающем системные воспалительные заболевания суставов — в первую очередь это относится к больным с РА. Имеет место два вида снижения минеральной плотности кости (МПК). К первому виду относят околоуставной остеопороз — характерную особенность многих РЗ, обнаруживаемый в эпифизарных концах коротких и длинных трубчатых костей первые месяцы от начала артрита. Околоуставной остеопороз относят к одному из диагностических критериев РА.

Рентгенологический метод оценки снижения МПК не утратил своего значения до настоящего времени. Рентгенография костей остаётся

единственным методом исследования, позволяющим оценивать анатомические особенности костей и структуру костной ткани. Один из недостатков рентгенографии в диагностике остеопороза — низкая чувствительность по отношению к уровню минерализации костной ткани. На рентгенограммах скелета первые симптомы снижения МПК возникают, если потеря ионов кальция костями достигает 20-40% по данным различных авторов. Напротив, рентгеновские денситометры относят к очень чувствительным приборам, улавливающие потерю, начиная с 2-3%. В то же время метод рентгеновской денситометрии, используемый для точного измерения количества гидроксиапатита кальция в костях, не позволяет оценить истинную структуру, форму и размеры костей. Данные методы: стандартная рентгенография и рентгеновская денситометрия, — взаимодополняющие. Использование их в сочетании даёт значительно больше объективной информации для оценки остеопороза и его осложнений и позволяет выяснить причину снижения МПК и провести, при необходимости, дифференциальный диагноз между разными патологическими процессами в костях.

3. Денситометрическая диагностика остеопороза. Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (рентгеновская абсорбциометрия, костная денситометрия) — основной количественный неинвазивный метод исследования минеральной плотности костной ткани (рисунок 5).



Рис. 5. Денситометрическая диагностика остеопороза

Показаниями для проведения исследования являются: женщины в возрасте 65 лет и старше; женщины в фазе постменопаузы в возрасте до 65 лет с факторами риска остеопороза; мужчины в возрасте 70 лет и старше; взрослые с переломами при минимальной травме в анамнезе; взрослые с заболеваниями или состояниями, приводящими к снижению костной массы, особенно в возрасте старше 45 лет у женщин и 60 лет у мужчин; взрослые при назначении приёма препаратов, снижающих костную массу; мониторинг эффективности лечения остеопороза.

Денситометры могут быть использованы для наблюдения за МПК для оценки эффективности лечения у больных с первичным и вторичным остеопорозом.

Появление дихроматической рентгеновской абсорбциометрии — большой прогресс в области неинвазивной оценки МПК. В дихроматических рентгеновских денситометрах обычно используют один из двух методов, создающих двухуровневый спектр фотонов, исходящих из рентгеновской трубки. Один метод включает использование перемежающихся пульсовых волн низких и высоких энергетических уровней, применяемых в рентгеновских трубках. Спектр низких и высокоэнергетических фотонов в дальнейшем обрабатывают на компьютере. Детектор с двухканальным анализатором подсчитывает результирующие показатели. Использование фотонов двух энергетических уровней позволяет проводить точную оценку МПК независимо от однородности мягких тканей. Дихроматические рентгеновские денситометры обеспечивают точную визуализацию межпозвоночных промежутков при оценке МПК поясничного отдела позвоночника, нечетко прослеживающихся при использовании дихроматических фотонных денситометров, особенно у больных с низкой минеральной костной массой. Высокора разрешающие изображения измеряемых областей, полученные при дихроматической рентгеновской абсорбциометрии, обеспечивают точную визуализацию области обследования, это важно при повторных исследованиях одного больного.

Основные показатели, определяющие минерализацию костной ткани, — минеральное содержание кости (минеральная костная масса), выраженное в граммах минерала на 1 см длины кости, и минеральная плотность костной ткани, рассчитываемая на диаметр кости и выраженная в граммах на см². Минеральная плотность костной ткани у больного может быть выражена в виде T и Z показателей. Показатель Z — разница между действительным показателем минерализации костей у данного больного и средней теоретической нормой для того же возраста, выраженной как часть стандартного квадратичного отклонения. Показатель Z учитывает вариабельность плотности кости у здорового населения и снижение костной плотности в норме с возрастом. Показатель T соответствует разнице между реальной костной массой у данного пациента и средним теоретическим пиком костной массы у здоровых людей, достигших возраста 30-35 лет. Показатель T не зависит от возраста (рисунок 6).

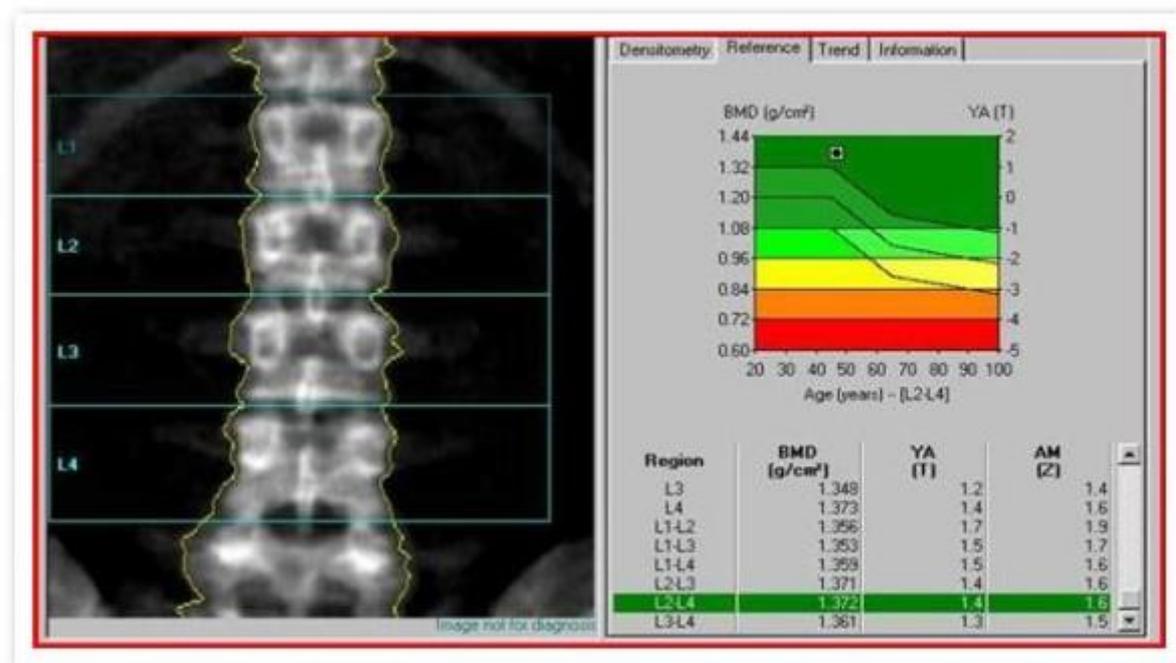


Рис. 6. Рентгеновский снимок позвоночника: прозрачность тел позвонков, изменение структурности (в позвоночнике лучше просматриваются вертикальные перегородки), деформации позвонков.

Согласно рекомендациям ВОЗ, если снижение костной массы у пациентов определяют в пределах от -1,0 до -2,5 стандартных отклонений от

пиковой костной массы (показатель T), можно говорить об остеопении. Диагноз остеопороза ставят, если минеральная костная масса отклонена более чем на -2,5 стандартного отклонения, а при наличии хотя бы одного перелома можно говорить о тяжёлом остеопорозе. Диагноз гормонзависимого остеопороза выставляют при более высоких показателях МПК: отклонение от пика костной массы на -1,5 стандартных отклонения и менее у пациентов, принимающих системные ГКС — основание для назначения лечения.

4. Артроскопия. Представляет собой инвазивный метод исследования, используемый для осмотра полости сустава. Применяется артроскопия главным образом в тех случаях, когда другими методами установить диагноз не представляется возможным (рисунок 7).

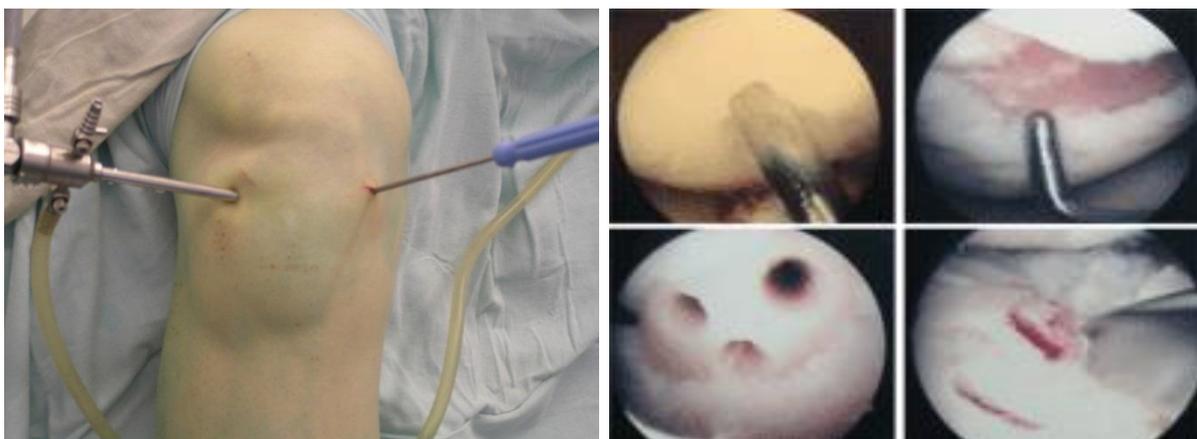


Рис. 7. Артроскопия коленного сустава.

В подавляющем большинстве случаев это моноартикулярные поражения неизвестной этиологии, характеризующиеся упорным, затяжным или хроническим, течением. Артроскопия играет определенную роль в дифференциальной диагностике артрита и ОА, но главное ее назначение - выявление характерных визуальных признаков внутрисуставных травматических повреждений (отрыв менисков, разрыв внутрисуставных связок), пигментного виллонодулярного синовита, синовиального хондроматоза, ксантоматоза и опухолевого поражения суставных тканей. Кроме того, артроскопия позволяет получить прицельные биоптаты из выявленных очагов поражения или наиболее измененных участков

синовиальной оболочки для их последующего гистологического и бактериологического исследования.

Артроскопия противопоказана при подозрении на острый бактериальный артрит, наличии анкилоза и контрактуры сустава, а также у больных сирингомиелией.

Наиболее доступен для артроскопии коленный сустав, однако при необходимости может быть проведено эндоскопическое исследование также плечевого, локтевого и голеностопного суставов. Артроскопию проводят в операционной под местной анестезией или региональной нервной блокадой с соблюдением правил асептики и антисептики. Для исследования применяют артроскоп диаметром 3—5 мм с фиброволоконной оптикой. Методика артроскопии коленного сустава заключается в осмотре верхнелатеральных заворотов, пателлофemorальной области, суставной поверхности надколенника, мышечков бедра, суставной щели, менисков и крестообразных связок.

В процессе осмотра суставной полости определяют состояние синовиальной оболочки (цвет, наличие и степень выраженности гиперемии, отека, гипертрофии, склероза), ее ворсин, суставного хряща, менисков и связочного аппарата. В норме синовиальная оболочка содержит небольшое количество ворсинок, они короткие, тонкие, гладкие, блестящие, полупрозрачные, бледно-розового цвета с единичным ветвящимся кровеносным сосудом в центре. Располагаются ворсинки группами преимущественно вокруг надколенника. Суставной хрящ в большинстве отделов белого цвета, блестящий, с гладкой поверхностью, однако в области большеберцовой кости он обычно тусклый и бугристый. Мениски полукруглой формы с ровными острыми краями и гладкой поверхностью.

При артрите в фазе выраженного воспаления наблюдаются отек и пролиферация синовиальной оболочки с появлением многочисленных утолщенных ворсин и отложение хлопьев (масс) фибрина на поверхности синовии. На более поздних стадиях отмечаются сглаженность ворсинок,

утолщение и склерозирование стенки сустава. Ни один из артритов не имеет каких-либо специфических особенностей артроскопической картины. При моноартрите степень выраженности воспалительного процесса в синовиальной оболочке часто не соответствует общей активности заболевания. У больных ОА происходят главным образом дегенеративные изменения хряща в виде его помутнения, разволокнения и шелушивания, однако при частых эпизодах вторичного синовита могут отмечаться умеренно выраженные воспалительные и склеротические изменения в синовиальной оболочке, а иногда выявляются внутрисуставные инородные тела — «суставные мышцы».

Пигментный villonodularный синовит вызывает утолщение синовиальной оболочки с образованием множества мелких и длинных, иногда гигантских, ворсин, а также узлов на ножке или широком основании. Ворсины и узлы буро-коричневого цвета вследствие отложения в них гемосидерина. В гладких участках синовиальная оболочка темно-красного цвета. Иногда в полости сустава определяются свободно лежащие пигментированные ворсины, оторвавшиеся от синовиальной оболочки.

Синовиальный хондроматоз характеризуется наличием фиксированных в синовиальной оболочке фрагментов хрящевой ткани в виде округлых образований величиной от нескольких миллиметров до 1—1,5 см. На ранней стадии заболевания хондроматоз проявляется только зернистостью структуры синовиальной оболочки в связи с новообразованием хряща, а в далеко зашедших случаях хрящевые фрагменты могут располагаться на ножке, а также свободно лежать на поверхности синовиальной оболочки и в просвете сустава.

При артритах, обусловленных нарушениями обмена липидов, выявляется их отложение в синовиальной оболочке, особенно в ее складках, и менисках в виде множественных желтоватых узелков либо участков линейной или овальной формы, выступающих над поверхностью. Наряду с этим наблюдаются дегенеративно-дистрофические изменения хряща,

который приобретает желтый цвет, становится мутным, разволокненным.

Биоптаты, полученные во время артроскопии пораженных суставов из визуально определяемых измененных участков синовиальной оболочки, подвергают гистологическому и бактериологическому исследованию.

По показаниям у больных моноартикулярными поражениями применяют диагностическую артротомию с открытой биопсией. При подозрении на инфекционное или опухолевое поражение костей, межпозвонковых дисков, крестцово-подвздошных сочленений или мелких суставов может быть проведена пункционная биопсия с последующим бактериологическим, цитологическим и гистологическим исследованием.

Гистологический метод позволяет отличить изменения воспалительного характера от дегенеративно-дистрофических. Однако основное значение гистологического исследования биоптатов синовии заключается в выявлении признаков, характерных для специфических патологических процессов: туберкулеза, саркоидоза, сифилиса, лаймовского боррелиоза, болезни Уиппла, грибковой инфекции, шистосомоза, подагры, хондрокальциноза, синовиального хондроматоза, гемохроматоза, охроноза, амилоидоза, опухолей.

Практически при всех формах хронических артритов гистологическое исследование биоптатов синовиальной оболочки выявляет в целом однотипные патологические изменения: гипертрофию синовиальных ворсин, пролиферацию синовиоцитов (гиперплазия синовии), наложение на их поверхности фибрина, лимфоидную инфильтрацию с образованием фолликулов, очаги фибриноидного некроза. При ОА в синовиальной оболочке также могут наблюдаться воспалительные изменения, обусловленные вторичным синовитом, который характеризуется расширением и полнокровием сосудов и умеренной очаговой лейкоцитарной инфильтрацией, однако заметная пролиферация синовиоцитов, фибриноидный некроз, лимфоидные фолликулы и отложения фибрина на поверхности синовии отсутствуют. Повторные эпизоды вторичного синовита

могут приводить к склерозу сосудов и появлению признаков фиброза синовиальной оболочки. При туберкулезном артрите и артрите, вызванном атипичными микобактериями, в синовиальной оболочке выявляются так называемые туберкулезные бугорки — характерные эпителиоидные гранулемы с наличием гигантских многоядерных клеток Пирогова—Ланханса и очагом творожистого некроза в центре. В очагах некроза иногда можно обнаружить микобактерии. Сходные морфологические признаки у саркоидных гранул, однако, в них отсутствуют центральные очаги творожистого некроза и микобактерии. У больных поздним врожденным сифилисом с первично-синовиальной формой артрита в синовиальной оболочке выявляются гистологические изменения, напоминающие микрогуммы, но бледные трепонемы в них чаще всего не выявляются. Гистологическое исследование биоптата синовии позволяет выявить друзы грибков и яйца шистосом. Для обнаружения возбудителя лаймовского боррелиоза применяют импрегнацию серебром срезов синовиальной оболочки или метод иммунофлюоресценции. Боррелии располагаются периваскулярно в пограничных слоях синовиальной оболочки. Возбудитель болезни Уиппла может быть обнаружен с помощью методов, основанных на реакции полимеризации цепей, а также при электронной микроскопии.

В случае длительного течения подагры в синовиальной оболочке наблюдаются скопления уратов, окруженные грануляциями, а при хондрокальцинозе — отложения пирофосфата кальция в сочетании с острой или хронической воспалительной реакцией. Кристаллы уратов и пирофосфата кальция имеют характерные признаки, обнаруживаемые при поляризационной микроскопии.

Для синовиального хондроматоза характерно наличие в синовии островков хрящевой метаплазии, для гемохроматоза — гемсодержащих гранул в макрофагах и синовиоцитах в сочетании с внутритканевыми отложениями гемосидерина, для охроноза — многочисленных полиморфных кристаллов черного и коричневого цвета при окраске гематоксилинэозином.

При амилоидозе суставов окраска биоптатов синовиальной оболочки конго красным или метиловым фиолетовым выявляет перицеллюлярную амилоидную инфильтрацию.

Бактериологическое исследование биоптатов синовиальной оболочки проводят с целью выделения культуры возбудителя путем посева образцов ткани на дифференцировочные питательные среды, как при исследовании суставного выпота. Культуральный метод позволяет выявить банальную бактериальную микрофлору, микобактерии туберкулеза, атипичные микобактерии и грибки. Однако культуральные методы обнаружения возбудителей сифилиса, лаймовской болезни и болезни Уиппла отсутствуют. С целью диагностики туберкулезного и сифилитического артрита, как уже указывалось, могут быть проведены биологические пробы с заражением лабораторных животных.

5. Рентгеновская томография суставов. Показана при подозрении на травматическое повреждение, опухоль, остеонекроз, и, кроме того, для выявления очага туберкулеза или остеомиелита в эпифизе (рисунок 8).



Рис. 8. Пример патологических изменений, которые можно выявить при КТ коленного сустава.

В диагностике опухолевого поражения суставов важную роль играет

также контрастная артрография, в том числе с применением двойного контрастирования путем одновременного введения в суставную полость наряду с контрастом кислорода или углекислого газа (пневморентгенограмма суставов, или артропневмография). В некоторых случаях существенное диагностическое значение имеет ангиография суставов: в условиях стерильной операционной под местной анестезией через открытый периферический сосуд в полость сустава вводят контрастный препарат (кардиотраст или верографин), после чего с помощью специального рентгеновского аппарата со скоростной съемкой получают серию снимков. Данный метод обычно бывает решающим для установления диагноза у больных с гемартрозом неясного генеза, поскольку дает возможность выявить гемангиому в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях. Наряду с этим по наличию или отсутствию контрастирования регионарных лимфатических узлов можно отличить соответственно туберкулезный артрит от виллонодулярного синовита.

б. Радиоизотопное исследование. Имеет важное значение для выявления скрыто протекающего сакроилеита (рисунок 9).



Рис. 9. Сцинтиграфия скелета.

Метод основан на гамма сцинтиграфии с применением радиофармпрепарата, меченого пирофосфатом технеция ^{99m}Tc , который

обладает способностью связываться с гидроксилитом кальция в участках усиленного кровообращения и повышенной метаболической активности. Данный метод способен выявить начальные воспалительные изменения в крестцово-подвздошных сочленениях даже при отсутствии явной клинической симптоматики.

7. Магнитная резонансная томография. МРТ зарекомендовала себя в диагностике заболеваний позвоночника (грыжи дисков, опухоли, спондилодисцит), опухолей и опухолевидных мягкотканых образований (гемангиома, липома) суставов конечностей, остеонекроза плеча и бедра (рисунок 10). В последние годы МРТ существенно расширила диагностические возможности при определении характера моноартикулярных поражений. В частности, можно отличить внутрисуставную патологию от внесуставной, выявить расширение или сужение суставной щели, гипертрофию синовиальной оболочки, наличие синовиального выпота, повреждения (дефекты) суставного хряща и костной ткани эпифизов даже в мелких суставах кистей и стоп, измерить толщину хряща. Кроме того, имеется возможность установить вовлечение в патологический процесс слизистых сумок (наличие жидкости, гипертрофия синовии), сухожилий (утолщение, изменение формы, контуров, разрыв) и расширение сухожильных влагалищ вследствие выпота и (или) гипертрофии синовии, наличие кисты синовиального влагалища. Осмотр в статике и динамике позволяет выявить нарушение прохождения сухожилия во влагалище. Можно также хорошо рассмотреть анатомические детали периферических нервов. Современные возможности МРТ позволяют дополнительно обнаружить в суставах отложение гемосидерина, синовиальный амилоидоз, инородные тела, воздух, разрастание фиброзной рубцовой ткани и патологические образования, характеризующиеся низкой клеточностью (фиброма, нейрома). МРТ является в настоящее время методом выбора для диагностики ранней (дорентгенологической) стадии сакроилиита и спондилита. При этом используется специальный режим STIR

- сокращение от «short tau inversion recovery». Данный режим позволяет дифференцировать трабекулярный отек костного мозга в губчатых костях (боковые массы крестца, прилежащие отделы подвздошных костей, тела позвонков), свидетельствующий о воспалении, от жировой ткани.



Рис. 10. МРТ коленного сустава.

8. Пункция и биопсия. При обнаружении подкожных узелков, подозрительных на подагрические тофусы, проводят их пункцию или биопсию, после чего, зафиксировав полученный материал в абсолютном спирте, исследуют его с целью обнаружения кристаллов моноурата натрия. При гистологическом исследовании биоптата на фоне дистрофически и некротически измененных тканей выявляются беловатые массы кристаллов моноурата натрия, вокруг которых имеется зона воспалительной реакции с пролиферацией гистиоцитов, наличием гигантских клеток и фибробластов. Более надежным методом считается исследование препарата в поляризационном микроскопе, как при анализе синовиального выпота, а также кристаллографический метод. При невозможности применить в исследовании указанные методы используют так называемый мурексидный тест: материал из узелка нагревают с 5 каплями азотной кислоты, затем охлаждают и добавляют несколько капель нашатырного спирта. В случае наличия уратов появляется пурпурное окрашивание, обусловленное мурексидом аммония. Для выявления системного амилоидоза исследуют

биоптаты слизистой оболочки прямой кишки, десны, проводят пункционную биопсию почек, печени либо подкожной жировой клетчатки живота. В необходимых случаях применяют метод визуализации амилоидных отложений радиоизотопным методом с введением сывороточного амилоидного Р-компонента, меченного ^{125}I , и последующей сцинтиграфией исследуемых суставов. Диагноз узелкового полиартериита устанавливают на основании выявления специфического поражения артериального русла при гистологическом исследовании биоптата кожно-мышечного лоскута. Для дифференциальной диагностики дерматомиозита-полимиозита и ревматической полимиалгии применяют электромиографию.

9. Ультразвуковая томография. УЗТ — неинвазивный метод визуализации, позволяющий определить изменение структуры сустава и мягких периартикулярных тканей (рисунок 11).

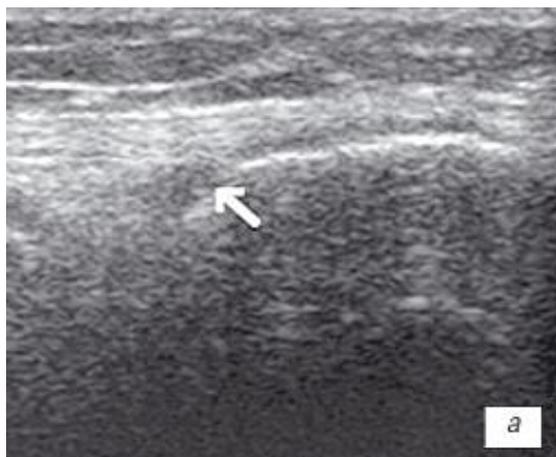


Рис. 11. УЗИ коленного сустава (стрелка – бурсит)

УЗТ используют для ранней диагностики РЗ, уточнения диагноза, оценки динамики патологического процесса, а также в качестве контроля при внутрисуставных манипуляциях.

Показания к УЗТ: суставной синдром воспалительного или дегенеративного характера, поражение мягких вне- и периартикулярных тканей (например, периартрит, бурсит, миозит, тендинит, теносиновит и др.).

В ревматологии при проведении УЗТ используют стандартные датчики с частотой излучения 7,5-10,0 МГц. Для лучшей детализации поверхностных

структур применяют высокочастотные датчики (10 МГц и более).

Требования к ультразвуковой аппаратуре: высококачественное серошкальное изображение; доплеровский режим, показывающий степень васкуляризации мягких тканей (синовиальной оболочки, сухожилий, мышц), что позволяет оценить выраженность и протяженность воспалительного процесса; низкочастотный датчик для исследования крупных суставов и оценки глубже лежащих структур.

При сканировании сустава необходимо проводить описание следующих структур: синовиальная оболочка (в норме не визуализируется); СЖ; внутрисуставная полость; суставной хрящ; сухожилия; контур подлежащей кости; периферические нервы.

10. Ультразвуковая диагностика поражения сосудов. Надёжный, неинвазивный метод выявления больных, имеющих факторы риска в развитии кардиоваскулярных расстройств при РЗ. Измерение толщины интимы медиального слоя общей сонной артерии с помощью высокоразрешающей техники. Клеточная пролиферация, нарушение липидного обмена и тромбообразование ведут к изменению регуляции тонуса сосудов в сторону увеличения вазоспазма, приводящего к нарушению функции органов и тканей: синдрому Рейно при ССД, АГ и ишемии сердца при РА, артериальным и венозным тромбозам при АФС, нарушению мозгового кровообращения при СКВ и АФС и т.д. Всё большее значение придают местным факторам регуляции — продуктам эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Именно поэтому имеет право на существование концепция об эндотелии как мишени большинства патологических процессов, приводящих к развитию тяжёлых проявлений РЗ и их исходов, в том числе таких, как атеросклероз. Наиболее реальным методом исследования дисфункции эндотелия *in vivo* признано исследование эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения и веноокклюзионной плетизмографии. Исследования последних лет как отечественных, так и зарубежных учёных

показали, что аутоиммунное воспаление при системных РЗ — один из основных факторов риска, способствующих развитию раннего атеросклероза и связанных с ним кардиоваскулярных заболеваний. Существуют данные о том, что смертность среди больных РА от сердечно-сосудистых заболеваний значительно выше, чем в общем в популяции. Недавние исследования, сфокусированные на выяснении роли воспаления в развитии атеросклероза при РА, продемонстрировали, что неоангиогенез, один из важных факторов воспаления, способствует развитию атеросклероза. В настоящее время нарушение эластичности сосудов, в частности артерий, рассматривают в качестве раннего маркера субклинического атеросклероза у больных РЗ, который можно изучить с помощью современной ультразвуковой технологии. Перед проведением исследования исключают вазоактивные лекарственные препараты (по меньшей мере, за 48 ч), диуретики — за сутки, кофе, алкоголь и курение запрещают в течение 6 ч, предшествующих исследованию.

11. Веноокклюзионная плетизмография. Обычно исследование проводят на правой верхней конечности, плечевую артерию лоцируют в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Её диаметр измеряют от передней до задней линии, разделяющей мышечную и адвентициальную оболочки сосуда, на фиксированном расстоянии от анатомических маркёров. Изображение синхронизируют с электрокардиограммой (ЭКГ). Исследование проводят в триплексном режиме, а его ход записывают на видеоманитофон. Измерение АД проводят каждые 2 мин. В исходном состоянии измеряют диаметр плечевой артерии и максимальную линейную скорость кровотока. Затем проводят пробу с реактивной гиперемией, для чего выше места локализации накладывают манжету сфигмоманометра и накачивают её до давления, превышающего систолическое на 50 мм.рт.ст. Длительность прекращения кровотока составляет 5 мин. За 30 с до выпуска воздуха из манжеты измеряют диаметр плечевой артерии. Сразу после выпуска воздуха в течение 15 с (фаза реактивной гиперемии) записывают скорость кровотока

и в течение 60 с - диаметр плечевой артерии. Через 15 мин отдыха после восстановления исходного диаметра плечевой артерии записывают её изображение в покое. Для каждого изображения анализируют 4 сердечных цикла, полученные данные усредняют. Изменение диаметра плечевой артерии в отсутствие кровотока оценивают и про центях от исходной величины.

12. Капилляроскопия. Это метод визуального исследования капилляров *in vivo*. Иное название метода— широкопольная капилляроскопия ногтевого ложа. Исследование проводят при небольшом увеличении микроскопа (x12-40), объект наблюдения— дистальный ряд капилляров ногтевого ложа Кс (эпонихия). Применение небольшого увеличения значительно расширяет поле. Исследование проводится в отражённом свете с применением стереомикроскопом источника холодного света. Для достижения проницаемости эпидермиса на исследуемый участок наносят небольшое количество иммерсионного масла (рисунок 12).

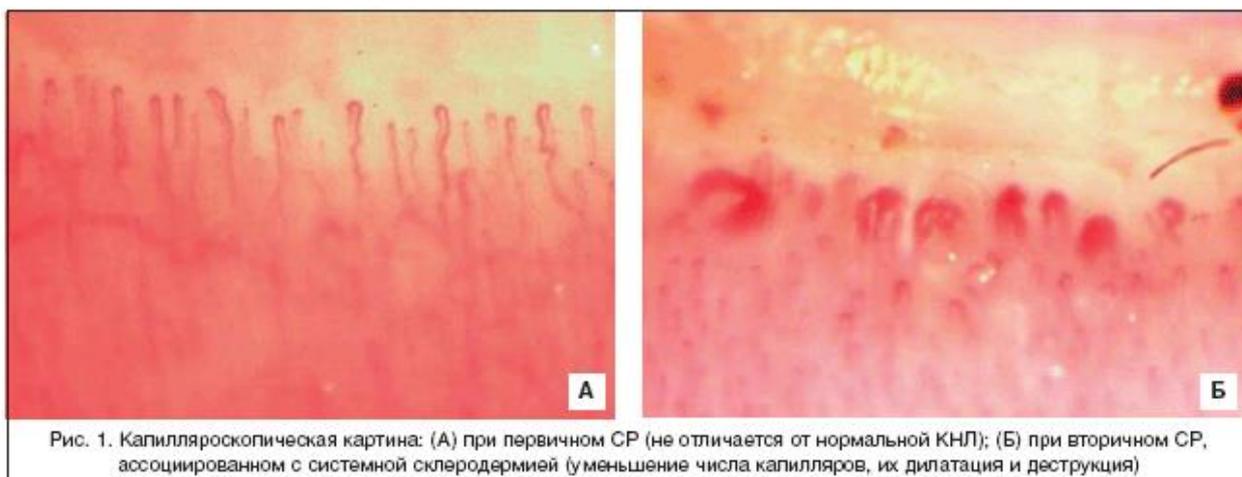


Рис.12. Капилляроскопия.

У здоровых лиц капилляры ногтевого ложа представляют собой правильный ряд параллельно расположенных, одинаковых по размерам и форме U-образных петель, равномерно распределённых по краю ногтевого ложа. В норме на 1 мм края ногтевого ложа приходится 8 капилляров и более.

Капилляроскопические признаки поражения - изменение размеров и количества капилляров. Наиболее часто изменения размеров проявляются в виде дилатации капилляров разной степени. Диаметр капилляров наиболее точно отражает изменение размеров. Длина капилляров вследствие индивидуальных особенностей может значительно различаться у отдельных людей и поэтому не используется для оценки. Выбор для исследования ногтевого ложа определяют характерным расположением капилляров на этом участке. В результате повреждения и нарушения целостности капиллярной стенки происходит выход эритроцитов в периваскулярное пространство, где образуются депозиты гемосидерина, которые при капилляроскопии видны как ряд последовательно расположенных точек между верхушкой капилляров и краем ногтевой пластинки. Реже экстравазаты представлены большими сливными очагами, состоящими из нескольких мелких геморрагии. Другой важный признак поражения микроциркуляторных сосудов — изменение формы капиллярной петли. Патологически изменённые капилляры могут принимать кустовидную, спиралевидную или иные формы. Наибольшее значение имеют кустовидные капилляры. Это несколько капиллярных петель, соединённых в основании и выступающих следствием новообразования капилляров. Их количество отражает интенсивность неоангиогенеза.

Характерные для ССД признаки — разной степени выраженности дилатация и уменьшение числа капилляров с формированием аваскулярных полей. При этом в большинстве случаев возможно выделение доминирующих изменений. Структурные изменения капилляров при ССД

отражают определённый этап развития микроангиопатии. Изменения капилляров и капиллярной сети прогрессируют в такой последовательности: дилатация капилляров - деструкция капилляров - формирование аваскулярных участков — рост кустовидных капилляров — ремоделирование капиллярной сети.

Большое значение капилляроскопии состоит в способности дифференцировать первичный и вторичный феномен Рейно — первое клиническое проявление ССД. И отличие от ассоциированного с ССД феномена Рейно, при первичном феномене Рейно капилляроскопические изменения отсутствуют или представлены небольшой дилатацией отдельных капилляров при нормальном их количестве. Выраженность и эволюция капилляроскопических изменений коррелируют с течением болезни и висцеральной патологией.

Список литературы

1. Ионов А.Ю., Гонтмахер Ю.В., Шевченко О.А. и др. Клиническое обследование заболеваний суставов: Методическое пособие. - Краснодар, Кубанская государственная медицинская академия, 2003. - 56 с.
2. Методы исследований в ревматологии: методические рекомендации для врачей-интернов, клинических ординаторов, аспирантов, врачей общей практики. – Воронеж, 2009.- 80 с.

Учебное издание

Абдрахманова Алсу Ильдусовна

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ.

**ЛАБОРАТОРНО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В
РЕВМАТОЛОГИИ.**

Учебно- методическое пособие

Редактор

Н.И. Андропова

Компьютерная верстка

А.А. Аксенова

Дизайн обложки

М.А. Ахметова

Подписано в печать 05.10.1017.

Бумага офсетная. Печать цифровая.

Формат 60×84 1/16ю Гарнитура «Times New Roman». Усл. печ. л. 20,93

Уч.- изд. л. 11,93. Тираж 100 экз. Заказ 17/2

Отпечатано в типографии

Издательства Казанского университета

420008, г. Казань, ул. Профессора Нужина, 1/37

тел. (843)233-73-59.

