**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«МАЙКОПСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Кафедра терапевтических дисциплин лечебного факультета

ДИФФУЗНЫЕ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Учебно-методическое пособие
по факультетской и госпитальной терапии
для студентов, интернов и ординаторов

Майкоп – 2014

УДК 613.98
ББК 52.5+28.703
Р-85

Утверждено на совместном заседании учебно-методического совета Медицинского института ФГБОУ ВПО «Майкопский государственный технологический университет» и Минздравсоцразвития РА.

Р е ц е н з е н т –
действительный член РАЕН доктор медицинских наук, профессор кафедры морфологических дисциплин лечебного факультета ГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет» **Лысенков С.П.**

Коллектив авторов:
действительный член РАЕН, доктор мед. наук,
профессор кафедры терапевтических дисциплин **Уракова Т.Ю.,**
действительный член РАЕН, доктор мед. наук, профессор **Даутов Ю.Ю.,**
канд. мед. наук, доцент **Ожева Р.Ш.,** канд. мед. наук **Зезарахова М.Дж.,**
Теунова Д.Н., Тхакушинов Р.А., Тхакушинов И.А.
(Под редакцией профессора Ю.Ю. Даутова)

ДИФФУЗНЫЕ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. Учебно-методическое пособие. – Майкоп: изд-во МГТУ, 2014. – 96 с.

Учебно-методическое пособие по заболеваниям соединительной ткани построено в рамках требований программ по терапии медицинских факультетов. Изложение материала позволяет поэтапно изучить этиологию, патогенез, клинику, диагностику и лечение некоторых диффузных заболеваний соединительной ткани, что во многом способствует формированию логического мышления студента. Ситуационные задачи и тесты, представленные в конце пособия, позволяют провести самоконтроль усвоенного материала.

Пособие представит интерес для студентов медицинских ВУЗов, интернов и ординаторов.

© МГТУ,
Майкоп,2014

РАЗДЕЛ I. **РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ**

1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов.

Распространенность РА в популяции составляет 0,5-1,5 %. По официальной статистике в России в 2002 г. было зарегистрировано 280 тыс. пациентов с достоверным диагнозом РА (260 тыс. взрослых, 20 тыс. детей и подростков), среди которых более 26 тыс. человек, заболевших впервые.

Женщины заболевают чаще мужчин в 2-5 раз, соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 1:(2,5-3). РА может возникать в любом возрасте (в детском возрасте – ювенильный РА), но наиболее часто заболевание выявляют в 40-50 лет. Среди лиц моложе 35 лет распространённость РА составляет 0,38%, а в возрасте 55 лет и старше – 1,4%. Высокую частоту развития РА отмечают у близких родственников (первой степени родства) больных (3,5%), особенно у лиц женского пола (5,1%).

ПРОФИЛАКТИКА

В связи с тем, что была доказана связь между развитием РА и курением, одним из подходов к первичной профилактике заболевания считают отказ от курения, особенно для родственников первой степени родства больных анти-ЦЦП позитивным РА.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Принята на заседании пленума Ассоциации ревматологов России 30.11.2007:

1. Основной диагноз

• Серопозитивный ревматоидный артрит (М05.8).

• Серонегативный ревматоидный артрит (М06.0).

• Особые клинические формы ревматоидного артрита:

- синдром Фелти (М05.0);
- болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (М06.1).

• Вероятный ревматоидный артрит (М05.9, М06.4, М06.9).

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); Ш = высокая (DAS28>5,1).

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

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

- неэрозивный; эрозивный.

• Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру):

I – околосуставный остеопороз;

II – остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии;

III – признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах;

IV – признаки предыдущей стадии + костный анкилоз.

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, занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

• II – сохранены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной деятельностью, ограничены возможности занятием профессиональной деятельностью.

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

• IV – ограничены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

8. Осложнения.

• Вторичный системный амилоидоз.

• Вторичный артроз.

• Остеопороз (системный).

• Остеонекроз.

• Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов).

• Подвывих в атланто-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника.

• Атеросклероз.

Комментарии

1. К рубрике «Основной диагноз»

Серопозитивность и серонегативность определяют по тесту на ревматоидный фактор, который должен быть проведён с использованием достоверного количественного или полуколичественного теста (латекс-теста, иммуноферментного, иммунонефелометрического метода).

2. К рубрике «Активность болезни»

Для оценки активности рекомендуют применять индекс DAS28, в котором учтены четыре параметра: число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС) из 28 (плечевых, локтевых, лучезапястных, пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, коленных), скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Допустимо использование других методов расчёта активности, для которых доказана хорошая сопоставимость с DAS28.

3. **К рубрике «Инструментальная характеристика»**

Развёрнутая характеристика рентгенологических стадий:

I **стадия.** Небольшой околосуставный остеопороз. Единичные кистевидные просветления костной ткани. Незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах.

II стадия. Умеренный (выраженный) околосуставный остеопороз. Множественные кистевидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Единичные (одна-четыре) эрозии суставных поверхностей. Небольшие деформации костей.

III стадия. Умеренный (выраженный) околосуставный остеопороз. Множественные кистевидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные (пять и более) эрозии суставных поверхностей. Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов.

IV стадия. Умеренный (выраженный) околосуставный (распространённый) остеопороз. Множественные кистевидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов. Единичные (множественные) костные анкилозы. Субхондральный остеосклероз. Остеофиты на краях суставных поверхностей.

4. К рубрике «Функциональный класс» Описание характеристик.

Самообслуживание – одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д.

Непрофессиональная деятельность – элементы отдыха, досуга, занятия спортом и др. с учётом пола и возраста.

Профессиональная деятельность – работа, учёба, ведение домашнего хозяйства (для домработников) с учётом пола и возраста.

Примеры формулировки клинических диагнозов

Серопозитивный ревматоидный артрит (М05.8), развёрнутая стадия, активность II, с системными проявлениями (ревматоидные узелки), эрозивный (рентгенологическая стадия II), анти-ЦЦП (–), ФКII.

Серонегативный ревматоидный артрит (М06.0), ранняя стадия, активность III, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), анти-ЦЦП (+), ФК I.

Серопозитивный ревматоидный артрит (М05.8), поздняя стадия, активность II, с системными проявлениями (ревматоидные узелки, дигитальный артериит), эрозивный (рентгенологическая стадия III), анти-ЦЦП (не исследованы), ФК III, осложнения – синдром карпального канала справа, вторичный амилоидоз с поражением почек.

Вероятный серонегативный ревматоидный артрит (М06.9), ранняя стадия, активность II, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), анти-ЦЦП (+), ФК1.

1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология РА не известна. Изучают триггерную роль широкого спектра экзогенных (например, курение), инфекционных (вирус Эпштейна-Барр, парвовирус В19, ретровирусы, суперантигены и стрессорные белки бактерий) и эндогенных (цитруллинированные белки и пептиды) факторов.

Кроме того, потенциально артритогенные стимулы условно разделяют на две категории.

Адъювантные. К этой группе относят микробные (глюканы, липополисахариды, бактериальную ДНК) и внешнесредовые (курение, компоненты минеральных масел, угольную пыль) факторы.

Аутоантигенные. К ним относят белки коллагена (коллагены типов II, IX, X, XI, олигомерный матриксный белок хряща, протеогликаны).

Важнейшим фактором риска развития РА считают курение, которое часто ассоциируется с более тяжёлым течением заболевания (серопозитивность по РФ, появление ревматоидных узлов, быстрое эрозирование суставов). Например, у женщин, выкуривающих более 25 сигарет в день, риск развития РА в течение 20 лет составляет 1,4.

Предполагают, что потенциальные этиологические факторы, взаимодействуя с генетической предрасположенностью, принимают не прямое, а опосредованное участие в развитии РА.

Генетическая предрасположенность. Существование генетической предрасположенности к развитию РА подтверждают следующие факты.

У монозиготных близнецов выявляют более высокую конкордантность в развитии РА, чем у дизиготных (12-15% против 3,5%).

У родственников первой степени родства риск заболеть РА составляет 1,5 по сравнению с популяционным.

Риск развития РА ассоциирован с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости класса II HLA-DR4 (и DR1), который включает более 22 аллелей. При изучении индивидуальных аллелей было идентифицировано два, наиболее тесно ассоциированных с РА: DRB1*O4O1 и DRB1*O4O4. Характерной особенностью этих аллелей считают аминокислотную последовательность (лейцин-глютамин-лизин-аргинин-аланин в положениях соответственно 67, 70, 71, 72 и 74) в третьей гипервариабильной области HLA-DRp-цепей, которая получила название «общий эпитоп» (shared epitops – SE). Носительство HLA-DRBP0401 выявляют у 50-61% пациентов с РА, а HLA-DRBP0404 – у 27-37%.

Существует несколько гипотез, объясняющих связь между носительством SE и развитием РА. Напомним, что функция HLA-DR, экспрессирующихся на поверхности так называемых антиген-презентирующих клеток, состоит в связывании и представлении (презентировании) пептидных антигенов $CD4^+$ Т-лимфоцитам. Поскольку полиморфизм аминокислотных остатков главного комплекса гистосовместимости класса II определяет структуру пептида, который может связываться с высокой авидностью, определяющей характер активации $CD4^+$ Т-лимфоцитов, предполагают, что SE может эффективно презентировать артритогенный пептид Т-лимфоцитам.

Согласно другой модели, при возникновении молекулярной мимикрии между аминокислотной последовательностью SE и артритогенного антигена сам SE может индуцировать активацию Т-клеток. Обнаружена гомология аминокислотных последовательностей SE и некоторых артритогенных антигенов, таких, как гликопротеин вируса Эпштейна-Барр, белок теплового шока *Escherichia coli* и др.

Кроме того, носительство SE ассоциировано с тяжестью течения РА и про-грессированием эрозивного процесса. По данным метаанализа (10 исследований, 1027 пациентов с РА), носительство одного или двух аллелей $DR4^+$ связано с двукратным увеличением риска эрозирования суставов. Риск развития внесуставных проявлений (ревматоидный васкулит, интерстициальное

заболевание лёгких, синдром Фелти) также ассоциирован с носительством SE [0401,0404 и (или) 0408]. Наконец, носительство двух аллелей DR («доза» гена), имеющих SE, сильнее связано с тяжестью РА, чем носительство одной копии. Таким образом, SE ассоциирован не с риском возникновения РА в целом, а с развитием тяжёлого варианта течения болезни.

Особый интерес представляют данные о связи между общим эпитопом, факторами риска развития РА и аутоиммунными нарушениями (РФ и анти-ЦЦП антитела), характерными для данного заболевания. Напомним, что серопозитивность по РФ связана с тяжёлым течением и неблагоприятным прогнозом заболевания. Иммунные комплексы, содержащие РФ, обладают выраженным патогенным потенциалом.

Особый интерес представляют анти-ЦЦП антитела. Установлено, что образование цитруллина из аргинина представляет собой посттрансляционную конверсию одной аминокислоты в другую в результате дезаминирования. Процесс регулируют ферменты, кодируемые семейством генов пептидиларгинин дезаминазы (ПАДП-ПАД14 и ПАД116). Поскольку аргинин – положительно заряженная аминокислота, а цитруллин – нейтральная, появление последней приводит к изменению структуры и увеличению иммуногенности модифицированных белков. Возрастает их афинность к DR4 и способность активировать Т-лимфоциты. Цитруллинирование белков – универсальный процесс, ассоциированный с развитием воспаления, а также с влиянием факторов внешней среды, в первую очередь, курением. В качестве артритогенных цитруллинированных белков могут выступать фибриноген, виментин, фибронектин, осэнолаза, антиген-1 и ядерные белки вируса Эпштейна-Барр, а также аутоэпитопы, локализованные в антигенсвязывающих участках рецепторов Т- и В-лимфоцитов.

В недавних исследованиях было убедительно показано, что сочетание носительства SE с курением (а также со злоупотреблением кофеином и приёмом контрацептивов) существенно увеличивает риск развития РФ-позитивного и, особенно, анти-ЦЦП-позитивного РА. Примечательно, что в отсутствие носительства SE факторы внешней среды не увеличивают риск развития данного заболевания.

Обсуждают роль и других генетических факторов, непосредственно не связанных с HLA-DR. К ним относят полиморфизм генов пептидиларгинин дезаминазы, белка тирозин фосфатазы N22 (protein tyrosine phosphatase N22 (PTPN22), cyto-toxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4).

Предполагают, что при РА пептидиларгинин дезаминаза стабильнее, что, в свою очередь, может приводить к увеличению способности фермента цитруллинировать белки или к возрастанию количества модифицированных белков с выраженной артритогенной активностью.

Ген PTPN22 кодирует синтез тирозин фосфатазы – фермента, который регулирует порог активации Т-клеточных рецепторов. У пациентов с анти-ЦЦП-позитивным РА выявлено увеличение частоты носительства аллелей гена PTPN22, которое ассоциировано со снижением порога активации Т-клеток, а, следовательно, с их гиперактивностью.

Важную роль может играть полиморфизм гена CTLA-4, продукты которого подавляют избыточную активацию Т-лимфоцитов. Напомним, что для оптимальной активации Т-лимфоцитов необходимо, как минимум, два сигнала.

Один из них может быть реализован в процессе взаимодействия Т-клеточных рецепторов с комплексом «пептид-главный комплекс гистосовместимости», экспрессированным на мембране антиген-презентирующих клеток, другой – за счёт взаимодействия так называемых костимулирующих рецепторов на Т-клетках и соответствующих лигандов на антиген-презентирующих клетках. Ключевой костимуляторный сигнал обеспечивает взаимодействие CD28 на Т-лимфоцитах и CD80 и CD86 на антиген-презентирующих клетках. При получении обоих сигналов Т-лимфоциты пролиферируют и синтезируют цитокины, которые активируют другие клетки иммунной системы (в первую очередь макрофаги). В отсутствие костимуляторного сигнала Т-лимфоциты теряют способность эффективно отвечать на антигенные стимулы и погибают путём апоптоза. Связывание CTLA-4, представляющего собой высокоавидный лиганд для CD80 и CD86, предотвращает появление костимулирующего эффекта активации CD28 на Т-лимфоциты (костимулирующий сигнал 2) и, таким образом, подавляет активацию Т-клеток. Носительство определённых аллелей CTLA-4 ассоциировано с развитием анти-ЦЦП-позитивного РА.

Итак, результаты проведённых исследований свидетельствуют о существовании по крайней мере двух клинико-генетических субтипов РА.

Анти-ЦЦП-позитивный субтип. Развитие ассоциировано с SE, HLA-DRB1, определёнными аллелями генов PTPN22, CTLA-4, пептидиларгинин дезаминазы и выраженным взаимодействием генетических факторов и факторов внешней среды, в первую очередь, курения.

Анти-ЦЦП-негативный субтип. Его развитие связывают с носительством HLA-A1, B8, DRB1*O3 гаплотипа.

С точки зрения патогенетических механизмов, РА – гетерогенное заболевание. В основе развития лежит сложное взаимодополняющее влияние генетически детерминированных и приобретённых дефектов нормальных иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы. Это определяет многообразие клинических и иммунологических проявлений, что делает РА более похожим на клинико-иммунологический синдром, чем на одну «гомогенную» болезнь.

Основу патологического процесса при РА составляет системное аутоиммунное воспаление, более всего затрагивающее синовиальную оболочку суставов. Именно развитие прогрессирующего неконтролируемого синовиального воспаления отличает РА от других хронических воспалительных заболеваний человека как ревматической, так и неревматической природы.

Ведущий морфологический признак ревматоидного воспаления – формирование эктопического очага гиперплазии синовиальной ткани. Инвазивный рост этой структуры (паннуса) приводит к разрушению суставного хряща и субхондральной кости. В синовиальной ткани отмечают увеличение числа синовиоцитов типа А (клеток, напоминающих макрофаги) и типа В (клеток, напоминающих фибробласты), толщины интимы (с 2-3 до 10 и более слоев выстилающих клеток), инфильтрацию иммунными и воспалительными клетками (макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, плазматическими и дендритными клетками), образование фолликулов, состоящих из лимфоидных клеток и напоминающих ростковые центры лимфатических узлов. Ранний признак ревматоидного синовита – обра-

зование новых сосудов (неоангиогенез). Этот процесс ассоциирован с транссудацией и миграцией лимфоцитов в синовиальную ткань и лейкоцитов – в СЖ.

Развитие РА связано с генетически детерминированным Т-клеточным иммунным ответом против широкого спектра потенциально патогенных (артритогенных) антигенов. При РА преобладает Thj-тип иммунного ответа. Для него характерна гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-1, ФНО-а, ИЛ-12, ИЛ-7, ИЛ-17, ИЛ-18, а также ИЛ-2 и гамма-интерферон. Важное последствие поляризации иммунного ответа по Thj-типу – преобладание синтеза провоспалительных цитокинов над антивоспалительными ($Тп_2$-типа). В широком спектре провослалительных цитокинов центральное место занимают ФНО-а, ИЛ-1 и ИЛ-6, индуцирующие синтез медиаторов, поддерживающих воспаление и способствующих разрушению суставов.

Следует подчеркнуть, что прогрессирование РА – динамически развивающийся процесс, который (как с точки зрения патогенетических механизмов, так и на основании клинико-инструментальных и лабораторных проявлений) условно подразделяют на несколько стадий.

Стадии развития РА.

• **Ранняя стадия.** Для неё характерны появление неспецифического воспаления и синтез органонеспецифических аутоантител (РФ и анти-ЦЦП).

• **Развёрнутая стадия.** Наблюдают быструю хронизацию воспаления, нарушения ангиогенеза, активацию эндотелия, активную миграцию клеток в зону воспаления, активацию $CD4^+$ Т-клеток, синтез провоспалительных цитокинов, простагландинов, коллагеназы, металлопротеиназ.

• **Поздняя стадия.** Для неё характерно появление соматических мутаций и нарушений апоптоза синовиальных клеток.

Т-лимфоциты. Основную роль в развитии РА играют Т-лимфоциты, составляющие более 50% клеточного инфильтрата синовиальной ткани, в то время как доля В-клеток и плазматических клеток не превышает 5%.

Подавляющее большинство Т-лимфоцитов принадлежит субпопуляции CD4+ Т-клеток с фенотипом, характерным для клеток памяти, и маркёрами, характерными для активированных лимфоцитов (HLA-DR и CD27). При этом CD27+CD4+ Т-лимфоциты проявляют активность хелперных клеток, стимулирующих синтез аутоантител В-клетками. Кроме того, в синовиальной ткани при РА отмечают накопление в избыточном количестве CD4+, $CD8^+$, CD28- Т-клеток, обладающих активностью аутореактивных естественных киллерных клеток. Увеличение числа этих клеток коррелирует с развитием эрозий в суставах и повышенным риском развития кардиоваскулярных осложнений.

Важным компонентом активации Т-клеток при РА считают костимуляцию. Известно, что представление антигена Т-лимфоцитам антиген-презентирующими клетками (дендритными клетками, макрофагами, В-клетками) без костимуляции, где участвует система рецептор-корецептор (CD28/CD80/86, межклеточные молекулы адгезии, антиген-1, ассоциированный с функцией лимфоцитов), приводит к анергии и гибели Т-клеток. В ревматоидной синовиальной ткани выявляют гиперэкспрессию костимуляторных молекул, что может приводить к активации и пролиферации Т-клеток в отсутствие специфических аутоантигенных стимулов, поддерживающих развитие аутоиммунного процесса.

Регуляторные Т-клетки. Напомним, что по современным представлениям, развитие аутоиммунных заболеваний связано с нарушением супрессорных механизмов, контролирующих толерантность Т- и В-лимфоцитов к аутоантигенам. В свою очередь, активированные аутореактивные Т- и В-клетки индуцируют воспаление и повреждение собственных тканей организма.

Недавно был открыт новый механизм иммунологической толерантности, в реализации которого принимают участие $CD4^+$, $CD25^+$ Т-клетки (субпопуляция $CD4^+$ Т-лимфоцитов), получившие название регуляторных Т-клеток. Они обладают способностью подавлять аутоантиген-специфическую пролиферацию и эффекторные функции аутореактивных лимфоцитов. В активации, развитии и осуществлении функций регуляторных Т-клеток принимает участие ядерный фактор транскрипции, связанный с Х-хромосомой (Foxp3). Этот фактор рассматривают как уникальный мембранный маркёр регуляторных Т-клеток. Роль $CD4^+$, CD25+ Т-клеток в развитии РА была убедительно показана на моделях экспериментальных артритов, индуцированных коллагеном и другими аутоантигенами. У пациентов с РА относительное количество $CD4^+$, $CD25^+$ Т-клеток существенно не изменено, однако их функциональная активность заметно снижена. При данном состоянии обнаруживают увеличение концентрации ИЛ-15 и ИЛ-7, подавляющих регуляторную активность $CD4^+$, $CD25^+$ Т-клеток. Большой интерес представляют данные о восстановлении функций $CD4^+$, $CD25^+$ Т-клеток на фоне лечения инфликсимабом.

Нарушения апоптоза. Существенную роль в прогрессировании РА играют нарушения апоптоза (программированной гибели) Т-клеток. В синовиальной ткани при РА выявляют гиперэкспрессию гена опухолевой супрессии p53. Мутации в этом гене приводят к нарушениям нормальной репарации ДНК и процесса апоптоза.

В-клетки. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о значительной роли В-лимфоцитов в регуляции Т-клеточного иммунного ответа при РА. На модели экспериментального артрита у мышей с тяжёлым комбинированным иммунодефицитом (NOD-SCID), развивающимся при переносе синовиальной ткани от пациентов с активным РА, было показано, что В-лимфоциты участвуют в активации $CD4^+$ Т-клеток по Thj-типу в воспалённой синовиальной ткани, выполняя функцию специфических антиген-презентирующих клеток. В-клетки, синтезирующие РФ, обладают уникальной способностью взаимодействовать с иммунными комплексами и презентировать широкий спектр аутоантигенов, а активированные В-клетки экспрессируют костимуляторные молекулы (В7 и CD40), необходимые для полноценной активации Т-клеток. Обсуждают эффекторную роль В-клеток в развитии суставной деструкции. Этот процесс реализуется за счёт синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1 и лимфотоксина), а также ИЛ-6 и ИЛ-10, оказывающих дополнительное стимулирующее действие на В-лимфоциты.

Тучные клетки. Получены данные об участии тучных клеток в развитии ревматоидного синовита. Установлено, что их активация, в индукции которой принимают участие компоненты комплемента, аутоантитела и цитокины, приводит к синтезу широкого спектра медиаторов воспаления (гистамина, ФНО-а, триптазы, химазы и некоторых других), стимулирующих хондроциты, синовиальные фибробласты и макрофаги. Эти клетки, в свою очередь, также синтезируют провоспалительные медиаторы, вызывающие отёк (гистамин) и деструкцию костной ткани.

Ангиогенез. Одним из самых ранних этапов развития ревматоидного синовита считают рост новых сосудов в синовиальной оболочке. Этот процесс ассоциирован с накоплением жидкости в полости сустава и трансмиграцией лимфоцитов и лейкоцитов в СЖ. Существенное увеличение объёма ревматоидной синовиальной ткани создаёт условия для развития относительной гипоксии, что считают стимулом для синтеза фактора транскрипции-1, индуцированного гипоксией. Этот фактор активирует транскрипцию генов молекул, участвующих в ангиогенезе, и в первую очередь, сосудистого эндотелиального фактора роста.

К другим важным ангиогенным субстанциям относят гепаринсвязывающий фактор роста, макрофагальный ангиогенный фактор, простагландины Е1 и Е2, ИЛ-8, эпителиальный нейтрофильный активирующий пептид 78, ангиопоэтин-1, а также молекулы адгезии: интегрин а5В3. На ангиогенез опосредованно влияет ФНО-а, стимулирующий экспрессию рецепторов для ангиопоэтина-1.

Цитокины. Ключевую роль в развитии хронического воспалительного процесса играют цитокины, синтезируемые клетками, инфильтрирующими синовиальную оболочку сустава. Цитокины, имеющие важное значение в развитии РА, потенциально могут быть мишенями для фармакотерапии.

Синовиальные выстилающие клетки. Под влиянием провоспалительных цитокинов синовиальные выстилающие клетки приобретают так называемый трансформационный фенотип. Хотя, в отличие от опухолевых, синовиальные выстилающие клетки не метастазируют, они приобретают способность к инвазии соединительной ткани хряща и связок и стимулируют активацию и дифференцировку остеокластов, вызывающих резорбцию костной ткани.

Механизмы деструкции хряща и субхондральной кости. Важную роль в деструкции хрящевой и костной ткани играют матриксные металлопротеиназы, такие, как стромелизин (матриксная металлопротеиназа-3), матриксная металлопротеиназа-13, макрофагальная эластаза (матриксная металлопротеиназа-12) и др. Их синтезируют под влиянием провоспалительных медиаторов макрофаги и синовиальные фибробласты.

Характерной особенностью поражения суставов при РА считают прогрессирование деструкции костно-суставной ткани в отсутствие характерного для воспаления репарационного компонента. В отличие от других заболеваний суставов (например, спондилоартритов), когда процессы деструкции сопровождает адекватное формирование новой костной ткани, при РА локальная костная резорбция существенно преобладает над процессами восстановления.

В основе этого феномена лежат несколько механизмов.

В зоне воспаления наблюдают гиперпродукцию ФНО-а. Этот цитокин обладает способностью увеличивать количество остеокластов и снижать количество остеобластов в очаге поражения.

Гиперэкспрессия лиганда рецепторного активатора NF-kB (receptor activator NF-kB ligand-RANKL) способствует деструкции кости за счёт повышения активности остеокластов.

Роль аутоантител. Предполагают, что РФ и анти-ЦЦП антитела не только являются диагностическим маркёром, но и имеют большое значение в развитии РА. Эти антитела обнаруживают на самых ранних стадиях и даже до клинической манифестации заболевания. Появление антител связывают с более активным течением заболевания и более выраженной деструкцией су-

ставов. Пассивное введение анти-ЦЦП антител утяжеляет течение экспериментального коллагенового артрита.

Другие факторы. К другим важным стимуляторам воспаления и тканевой деструкции относят продукты активации комплемента (анафилотоксины С3а, С5а). Их образование связано с РФ-содержащими иммунными комплексами и анти-ЦЦП антителами, а также широким спектром «неиммунных» медиаторов, включая оксид азота, нейропептиды (субстанция Р), метаболиты арахидоновой кислоты, факторы свёртывания крови и фибринолиза.

Таким образом, РА считают гетерогенным, мультифакториальным заболеванием. При этом факторы внешней среды и генетические факторы риска вносят различный вклад при формировании разных вариантов болезни.

1.3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Развитию артрита может предшествовать продромальный период длительностью от нескольких недель до нескольких месяцев. К его основным проявлениям относят повышенную утомляемость, похудание, периодически возникающие боли в суставах (часто при изменении атмосферного давления), снижение аппетита, повышенную потливость, субфебрильную температуру тела, умеренную анемию, увеличение СОЭ.

Начало заболевания. Варианты начала заболевания разнообразны. Обычно болезнь начинается с полиартрита, реже преобладают артралгии, утренняя скованность в суставах, ухудшение общего состояния, слабость, похудание, субфебрильная температура тела, лимфаденопатия. Эти симптомы могут предшествовать клинически выраженному поражению суставов.

Условно выделяют следующие варианты дебюта РА.

• Симметричный полиартрит с постепенным (в течение нескольких месяцев) нарастанием боли и скованности, преимущественно в мелких суставах кистей.

• Острый полиартрит с преимущественным поражением суставов кистей и стоп, выраженной утренней скованностью (обычно наблюдают раннее появление РФ в крови).

• Моно- или олигоартрит коленных или плечевых суставов с последующим быстрым вовлечением в процесс мелких суставов кистей и стоп.

• Острый моноартрит крупных суставов, напоминающий септический или микрокристаллический артрит.

• Острый олиго- или полиартрит с системными явлениями (фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия). Чаще наблюдают у молодых пациентов (напоминает болезнь Стилла взрослых).

• Палиндромный ревматизм. Характерны рецидивирующие атаки острого симметричного полиартрита суставов кистей, реже – коленных и локтевых суставов, длительностью до нескольких часов или дней с последующим полным выздоровлением.

• Рецидивирующий бурсит и теносиновит обычно лучезапястных суставов.

• Острый полиартрит у лиц пожилого возраста с множественным поражением мелких и крупных суставов, выраженными болями, диффузным отёком и ограничением подвижности суставов. Получил название «RS3PE-синдром» (remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema – ремитирующий серонегативный симметричный синовит с подушкообразным отёком).

• Генерализованная миалгия, скованность, депрессия, двусторонний синдром запястного канала, похудание. Обычно наблюдают в пожилом возрасте. Напоминает ревматическую полимиалгию. Появление характерных клинических признаков РА отмечают позднее.

Варианты течения. По характеру прогрессирования деструкции суставов и внесуставных (системных) проявлений выделяют несколько вариантов течения РА.

• Длительная спонтанная клиническая ремиссия (<10% случаев).

• Интермиттирующее течение (15-30% случаев). Периодически возникает полная или частичная ремиссия (спонтанная или индуцированная лечением), сменяющаяся обострением с вовлечением в процесс ранее не поражённых суставов.

• Прогрессирующее течение (60-75% случаев). Нарастает деструкция суставов, отмечают поражение новых суставов, развитие внесуставных (системных) проявлений.

• Быстро прогрессирующее течение (10-20% случаев). Активность заболевания постоянно высокая, наблюдают тяжёлые внесуставные (системные) проявления.

Поражения суставов. Клинические признаки поражения суставов могут быть условно разделены на 2 категории: потенциально обратимые (обычно ранние) (синовит) и необратимые структурные (более поздние) (эрозии, анкилоз). Такое разделение имеет значение для установления стадии заболевания, прогноза и выбора тактики лечения. Структурные повреждения могут развиваться быстро (иногда в течение первых месяцев болезни). Наиболее яркий признак воспаления синовиальной оболочки суставов при РА – утренняя скованность. Её длительность обычно коррелирует с выраженностью синовита и составляет не менее 1 ч.

Характерным для РА считают стойкое симметричное полиартикулярное воспаление пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых и лучезапястных суставов обеих кистей. Достаточно рано можно наблюдать нарушения функции кисти (пациенту трудно или невозможно сжать руку в кулак).

К относительно ранним признакам относят атрофию межкостных (червеобразных) мышц. При развитии данного состояния отмечают своеобразное похудание тыла кисти. При большой длительности болезни часто наблюдают атрофию мышц других локализаций: предплечья, надплечья, бёдер, голеней. Атрофия связана с ограничением подвижности в соответствующих суставах.

При длительном течении хронического артрита фиброзные изменения в тканях сустава способствуют сморщиванию капсулы, связок, сухожилий, разрушению суставной поверхности и, как следствие этого, развитию выраженной деформации суставов, подвывихов и контрактур. Наблюдают ограничение объёма движений, а по мере развития анкилозов наступает полная неподвижность одного или нескольких суставов.

Дальнейшее прогрессирование РА приводит к формированию различных типов подвывихов. Наиболее типичной для данного заболевания считают локтевую девиацию кисти с отклонением пальцев в сторону локтевой кости, обусловленную подвывихами в пястно-фаланговых суставах и слабостью мышц. Такая форма кисти получила название «плавник моржа». Деформация пальцев

по типу «шеи лебедя» происходит при формировании сгибательной контрактуры в пястно-фаланговых суставах, переразгибании проксимальных и сгибании дистальных межфаланговых суставов. Деформация суставов может иметь вид пуговичной петли. При этом происходит выраженное сгибание в пястно-фаланговых суставах при переразгибании дистальных межфаланговых суставов. Эти изменения кисти резко ограничивают её возможности, затрудняют выполнение обычных движений. Пациенту трудно удержать чашку, ложку и т.д. Этому способствует также развитие контрактуры большого пальца кисти в результате поражения пястно-трапециевидного сустава.

Артрит суставов запястья приводит к деструкции мелких костей с последующим образованием единого костного блока и формированием анкилоза с запястно-пястными суставами. Анкилозирование самого лучезапястного сустава отмечают редко. Воспалительный процесс в нём выявляют по появлению припухлости, болезненности при движении. При артрите лучелоктевого сустава пациенты отмечают болезненность при пронации и супинации. Нередкое осложнение артрита этого сустава – возникновение заднего подвывиха головки локтевой кости из-за её подвижности.

Суставы стоп бывают поражены у трети пациентов уже в раннем периоде заболевания. Процесс обычно локализован в плюснефаланговых суставах пальцев П-IV. К основным проявлениям артрита этой локализации относят боль при ходьбе и, особенно, при подпрыгивании или стоянии на пальцах. Отмечают постепенное развитие деформации стопы с опусканием переднего свода, формированием *hallux valgus* и молоткообразной деформации остальных пальцев с подвывихами в плюснефаланговых суставах. Головки плюсневых костей выступают с подошвенной стороны стопы, что часто приводит к появлению «натоптышей» и некрозов кожи над суставами.

Поражение локтевого сустава чаще наблюдают при более длительном течении РА. Патологический процесс в суставе приводит к ограничению сгибания и разгибания с последующим образованием контрактуры в положении полусгибания и полупронации. При этом нередко происходит ущемление локтевого нерва с развитием парестезии в иннервируемой им области. Поражение плечевого сустава обусловлено не только синовитом, но и вовлечением дистальной трети ключицы, синовиальных сумок и мышц плечевого пояса, шеи и грудной клетки. При появлении воспалительного процесса в плечевом суставе отмечают припухлость и болезненность при пальпации как с наружной поверхности, так и со стороны подмышечной ямки.

Поражение голеностопного сустава наблюдают реже, как правило, при тяжёлом прогрессирующем полиартрите. Основное клиническое проявление данного состояния – отёк в области лодыжки. При вовлечении в патологический процесс связочного аппарата и мышц голени может возникать нестабильность голеностопного сустава с частыми подвывихами.

Коленные суставы – частая локализация ревматоидного поражения. Выпот в суставе определяют по баллотированию при пальпации в направлении с переднелатерального отдела к медиальной стороне.

Тазобедренный сустав обычно бывает вовлечён в патологический процесс на поздних стадиях заболевания. При истинном поражении тазобедрен-

ного сустава пациенты отмечают боль, иррадиирующую в паховую область или нижний отдел ягодичной области.

Поражение суставов позвоночника отмечают редко и на поздних стадиях. Страдает в основном шейный отдел вследствие артрита атланто-аксиального сустава. При этом возникают боли и скованность. Вовлечение дугоотростчатых суставов C_{III}-Cv может приводить к их смещению и, вследствие этого, к сдавлению спинного мозга.

При РА также бывает поражён височно-нижнечелюстной сустав, ограничивая открытие рта и затрудняя приём пищи.

Внесуставные (системные) проявления. Для РА характерно развитие разнообразных системных (внесуставных) проявлений. Иногда они могут преобладать в клинической картине болезни. Развитие внесуставных проявлений (васкулит, плеврит, перикардит, синдром Фелти, периферическая невропатия, поражение глаз, гломерулонефрит) считают фактором риска летального исхода, в первую очередь от кардиоваскулярной патологии.

Ревматоидные узелки считают типичным проявлением РА, хотя их редко обнаруживают на ранней стадии. Их обычно выявляют через 3-5 лет от начала заболевания (приблизительно у 30% длительно болеющих РА). Характерные признаки ревматоидных узелков: плотная консистенция, безболезненность, отсутствие изменений кожи над ними, отсутствие спаянности с подлежащими тканями, локализация в области локтей (наружная поверхность локтевого отростка), сухожилий кисти, ахилловых сухожилий, волосистой части головы, крестца.

Васкулит – также одно из характерных системных проявлений РА. В основе его возникновения лежит воспаление сосудистого русла – панартериит. Развитие васкулита чаще наблюдают у мужчин, у пациентов с высокими титрами РФ, выраженными эрозивными изменениями в суставах, ревматоидными узелками и другими системными проявлениями РА, высоким уровнем криоглобулинов.

Характерными признаками ревматоидного васкулита считают дигитальный артериит, изъязвления кожи (включая гангренозную пиодермию), периферическую невропатию, артериит внутренних органов (сердца, лёгких, кишечника, почек), пальпируемую пурпуру. Поражения лёгких относят к числу наиболее частых внесуставных проявлений РА (у 10-20 % пациентов в дебюте болезни). Обычно данная патология возникает в первые 5 лет от начала заболевания. В процесс могут быть вовлечены все анатомические отделы лёгких.

Первичные поражения дыхательной системы при РА.

• Заболевания плевры:

- плеврит;
- фиброз плевры.

• Заболевания дыхательных путей:

- крико-аритеноидный артрит;
- бронхоэктазы;
- фолликулярный бронхиолит;
- облитерирующий бронхиолит;
- диффузный панбронхиолит.

• Интерстициальные заболевания лёгких:

- интерстициальная пневмония (обычная, неспецифическая, организованная, лимфоцитарная);

- острая эозинофильная пневмония;
- диффузное повреждение альвеол;
- апикальное фибробуллёзное заболевание;
- амилоидоз;
- ревматоидные узлы.
• Сосудистые заболевания лёгких:
- лёгочная гипертензия;
- васкулит;
- диффузные альвеолярные геморрагии с капилляритами.
Вторичные поражения дыхательной системы при РА.
• Оппортунистические инфекции:
- лёгочный туберкулёз;
- атипичная микобактериальная инфекция;
- ноккардиоз;
- аспергиллёз;
- цитомегаловирусный пневмонит.
• Токсические поражения лёгких в результате лечения:
- метотрексатом;
- солями золота;
- пеницилламином;
- сульфасалазином.
• Поражения лёгких в результате воздействия ингибиторов ФНО-а (увеличение риска развития туберкулёза и других оппортунистических инфекций).

Поражения сердца относительно редко бывают клинически значимыми при РА и включают перикардит, миокардит, эндокардит, очень редко – коронарный артериит, гранулематозный аортит.

Характерным проявлением РА считают раннее ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений: острого ИМ и инсульта.

При активном ревматоидном процессе иногда выявляют миозит с очагами некроза мышечных волокон, повышением уровня КФК, трансаминаз.

Наиболее частой причиной поражения почек при РА считают вторичный амилоидоз (реактивный, связанный с воспалением, АА-амилоидоз), характерный для пациентов с большой длительностью заболевания (7-10 лет и более) при высокой активности процесса. Нефротический синдром при РА почти всегда связан с амилоидозом почек.

Амилоидоз при РА считают одной из основных причин летального исхода. Образование амилоидных фибрилл при этом заболевании связано с хроническим воспалением и бывает результатом системного отложения сывороточного амилоидного белка А (SAA – serum amyloid A protein). SAA, как и СРБ, считают белком острой фазы воспаления. Синтез SAA происходит в печени под влиянием провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 и ФНО-а, а его концентрация в крови быстро увеличивается на фоне воспаления. Однако гиперпродукция SAA – необходимое, но не достаточное условие развития амилоидоза. Обсуждают значение других факторов, включая носительство определённых аллелей гена SAA, аполипопротеина Е, DR-антигенов, РФ, полиморфизм амилоидного Р-компонента, рецепторов ФНО-а и др. Отмечена корреляция между увеличением

сывороточной концентрации ФНО-а и соответствующих рецепторов и возникновением амилоидной нефропатии и сопутствующей анемии.

Развитию клинически выраженного амилоидоза предшествует стадия бессимптомного амилоидоза (по данным биопсии). Такое состояние выявляют существенно чаще, чем клинически выраженный амилоидоз. Например, в процессе длительного (14 лет) наблюдения за большой группой пациентов с длительно текущим (более 5 лет) РА клинически выраженный амилоидоз был отмечен в 5% случаев, а бессимптомный – в 11%.

В целом развитие амилоидоза наблюдают у пациентов, длительно страдающих РА, с неконтролируемой высокой активностью болезни. Наиболее характерным проявлением амилоидоза считают нефропатию (протеинурия и почечная недостаточность), реже наблюдают поражения кишечника (поносы, перфорации), селезёнки (увеличение риска развития инфекционных осложнений), сердца (сердечная недостаточность).

Редко наблюдают мембранозный и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит на фоне, как правило, высокой активности РА. Для этих поражений характерно появление следовой протеинурии, микрогематурии. Поражения глаз при РА выявляют относительно редко. Они протекают в виде эписклерита или склерита. Особенно характерно развитие сухого кератоконъюнктивита (синдром Шёгрена).

Синдром Фелти обнаруживают только у пациентов с длительно текущим серопозитивным РА. Проявления синдрома: хронический артрит со спленомегалией и стойкой гранулоцитопенией (<2000/мм^3). Истинная распространённость синдрома Фелти не известна. Полагают, что он развивается примерно у 3% пациентов с РА. Более 75% пациентов составляют женщины в возрасте 50-70 лет и с длительностью заболевания более 10 лет. В некоторых случаях спленомегалия и гранулоцитопения возникают до появления признаков артрита.

Семейная агрегация и носительство HLA-DR4 (95% случаев) свидетельствуют об участии генетических факторов в развитии данного синдрома. У трети пациентов с синдромом Фелти выявляют клональную экспансию $CD3^+$, $CD8^+$ больших гранулярных лимфоцитов. Они составляют около 5% лимфоцитов периферической крови, обладают активностью естественных киллерных клеток и участвуют в антителозависимой клеточной цитотоксичности. Однако чётких клинических и иммуногенетических различий между пациентами с большими гранулярными лимфоцитами и без них не отмечено.

Развитие гранулоцитопении при синдроме Фелти связывают с несколькими механизмами.

• Избыточное образование иммунных комплексов (или антигранулоцитарных антител). Связываясь с мембраной гранулоцитов или попадая внутрь, они способствуют разрушению гранулоцитов клетками ретикулоэндотелиальной системы.

• Подавление гранулоцитопоэза гуморальными медиаторами или супрессорными Т-лимфоцитами.

• Синтез антител против гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

• Образование факторов (FasL и других), индуцирующих апоптоз нейтрофилов.

Особенности поражения суставов при синдроме Фелти в целом соответствуют таковым при серопозитивном РА, но у некоторых пациентов клиническая активность артрита может быть минимальной и не соответствовать высокой лабораторной активности заболевания (увеличение СОЭ и уровня СРБ).

Спленомегалия обычно значительная (размер селезёнки в среднем в 4 раза больше нормы), но у 5-10 % этот признак выражен минимально.

В целом частота (и тяжесть) внесуставных проявлений при синдроме Фелти выше, чем при серопозитивном РА (табл. 1).

Характерная особенность синдрома Фелти – увеличение чувствительности к инфекционным осложнениям. При этом чёткой корреляции между риском развития инфекций и выраженностью гранулоцитопении (за исключением снижения числа гранулоцитов менее 1000 мм^3) не прослеживают. Инфекционные осложнения обычно связаны с широко распространёнными микроорганизмами (стафилококками, стрептококками, грамотрицательными бактериями). Очаги инфекции чаще всего бывают локализованы в коже и лёгких и хорошо отвечают на антибактериальную терапию. Наряду со спленомегалией, у большинства пациентов выявляют гепатомегалию, а у некоторых наблюдают синдром нодулярной регенеративной гиперплазии. Характерно увеличение риска развития неходжкинской лимфомы.

Таблица 1 - Внесуставные проявления и иммунологические нарушения при синдроме Фелти

Проявления	**Частота возникновения,** %
Ревматоидные узлы	76
Похудание	68
Синдром Шёгрена	56
Лимфаденопатия	34
Язвы голеней	25
Плеврит	19
Пигментация кожи	17
Невропатия	17
Эписклерит	8
РФ	100 (высокие титры)
АНФ	62-80
АНЦА (лактоферин)	77
Иммунные комплексы	100 (высокий уровень)

1.4. ДИАГНОСТИКА, КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В настоящее время диагностика РА основана на классификационных критериях (1987), представленных в табл. 2.

У пациента диагностируют РА, если выявлено как минимум 4 из 7 приведённых выше критериев, при этом следует подчеркнуть, что первые 4 критерия должны присутствовать не менее 6 нед.

Следует обратить внимание, что 5 из 7 критериев клинические и их выявляют при осмотре пациента. В то же время понятна необходимость объективного подхода: припухлость суставов должна быть отчётливой, её оценивает врач, при этом только анамнестических указаний и жалоб пациента на боли явно недостаточно.

Значение ранней диагностики. Развитие субклинически протекающего иммунопатологического процесса происходит за много месяцев (или лет) до появления очевидных признаков РА. По данным биопсии синовиальной оболочки суставов, признаки хронического синовита выявляют уже в самом начале болезни не только в воспалённых, но и «нормальных» суставах. У «условно» здоровых людей, в последующем заболевших РА, обнаруживают различные иммунологические нарушения, характерные для РА (увеличение уровня РФ, анти-ЦЦП антител, СРБ), задолго до появления первых клинических симптомов заболевания.

Таблица 2 - Классификационные критерии ревматоидного артрита

Критерий	Описание
Утренняя скованность	Утренняя скованность в суставах или околосуставных областях длительностью не менее 1 ч. до максимального улучшения (в течение 6 нед. и более)
Артрит трёх и более суставных областей	Припухлость мягких тканей или выпот (но не костные разрастания), определяемые врачом, в трёх или более областях из 14 следующих: проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных, плюснефаланговых суставов (в течение 6 нед. и более)
Артрит суставов кистей	Припухлость в области проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых или лучезапястных суставов (в течение 6 нед. и более)
Симметричный артрит	Одновременное (с обеих сторон) поражение одинаковых суставных областей из 14 названных (проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных, плюснефаланговых суставов) (в течение 6 нед. и более)
Ревматоидные узелки	Подкожные узелки, расположенные над костными выступами, разгибательными поверхностями конечностей или околосуставными областями, определяемые врачом
РФ	Повышенный уровень РФ в сыворотке крови (определение проводят любым методом, дающим положительный результат не более чем у 5% здоровых людей)
Рентгенологические изменения	Изменения, характерные для РА, на рентгенограммах кистей и лучезапястных суставов в прямой проекции, включающие костные эрозии или значительную декальцификацию костей в поражённых суставах или околосуставных областях (изолированные изменения, характерные для остеоартроза, не учитывают)

У 2/3 пациентов структурные изменения (эрозии) суставов возникают очень быстро, уже в течение первых двух лет с момента начала болезни. Установлено, что предотвращение структурных повреждений в дебюте РА способствует сохранению функциональной активности пациентов в долговременной перспективе. Однако промежуток времени, когда активная терапия БПВП может эффективно затормозить прогрессирование поражения суставов (так называемое «окно возможности»), весьма короткий и иногда составляет всего несколько месяцев от начала болезни.

Очевидно, что РА – яркий пример заболевания, при котором отдалённый прогноз во многом зависит от того, насколько рано был установлен диагноз и начата активная фармакотерапия. В этом отношении РА в определённой степени напоминает такие заболевания, как сахарный диабет и АГ. Однако если ранняя диагностика АГ и сахарного диабета в подавляющем большинстве случаев не представляет трудностей, поскольку она основана на оценке хорошо известных

врачам общей практики клинических проявлений и использовании доступных лабораторных и инструментальных методов, то диагностика РА в дебюте болезни – значительно более трудная (иногда неразрешимая) задача. Это связано с рядом объективных и субъективных обстоятельств. Во-первых, симптомы раннего РА часто неспецифичны, их можно наблюдать при чрезвычайно широком круге как ревматических, так и не ревматических заболеваний, а общепринятые классификационные критерии достоверного РА не подходят для ранней диагностики. Во-вторых, для установления такого диагноза необходимы специальные знания и навыки оценки клинических и рентгенологических признаков поражения суставов, а также умение интерпретировать лабораторные (иммунологические) тесты, с которыми плохо знакомы врачи общей практики.

Таким образом, одна из причин неблагоприятного прогноза при РА – длительный период времени между началом болезни и поступлением пациента под наблюдение ревматолога. Очевидно, что важный фактор, способствующий улучшению прогноза у пациентов с РА, – активное выявление этого заболевания на поликлиническом этапе врачами общей практики.

Группа европейских и американских ревматологов (под эгидой Европейской антиревматической лиги) разработала алгоритм, позволяющий более активно выявлять пациентов с ранним РА на поликлиническом этапе. В качестве диагностического признака раннего РА (а также показателя активности болезни) учитывают длительность утренней скованности (более 30 мин.), а при осмотре пациентов – «тест бокового сжатия» пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов. Положительные результаты теста отражают возникновение суставного воспаления. Несмотря на то, что быстрое прогрессирование поражения суставов более вероятно при высоких титрах РФ, увеличении СОЭ и уровня СРБ, следует помнить, что эти показатели на ранней стадии болезни часто соответствуют норме. В связи с этим отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают диагноз.

• РА, а, следовательно, предполагают необходимость направления пациентов на консультацию к ревматологу.

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо уточнить следующую информацию.

• Продолжительность симптомов артрита.

• Длительность утренней скованности (для РА характерна длительность 1 ч и более, на ранней стадии болезни 30 мин и более).

• Наличие суточного ритма боли в суставах с характерным усилением в ранние утренние часы.

• Стойкость признаков поражения суставов (6 нед и более).

• Кроме того, должны быть получены сведения о сопутствующей патологии, предшествующем лечении, а также вредных привычках (курение, злоупотребление алкоголем и т.д.). Эти данные могут повлиять на выбор методов лечения РА и оценку ближайшего и отдалённого прогнозов.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании суставов необходимо оценить следующие параметры.

• Признаки воспаления суставов (припухлость, дефигурация за счёт выпота, локальная гипертермия кожи).

• Болезненность при пальпации и движении.

• Объём движений в суставах.

• Возникновение стойкой деформации суставов за счёт пролиферации тканей, подвывихов, контрактур.

Лабораторные исследования

Цели проведения лабораторных исследований.

• Подтверждение диагноза.

• Исключение других заболеваний.

• Оценка активности заболевания.

• Оценка прогноза.

• Оценка эффективности лечения.

• Выявление осложнений заболевания.

Изменения лабораторных показателей, выявляемые при РА.

• **Анемия** (уровень гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин). Показатель активности заболевания. Анемию выявляют в 30-50% случаев. Возникают любые формы анемий, но чаще всего анемия хронического воспаления и, реже, железодефицитная анемия. При обнаружении данного состояния необходимо исключить желудочно-кишечное кровотечение.

• **Увеличение СОЭ и уровня СРВ.** Критерий для дифференциальной диагностики РА и невоспалительных заболеваний суставов. Позволяет оценить активность воспаления, эффективность лечения, тяжесть заболевания, риск прогрессирования деструкции суставов.

• **Гипоальбуминемия.** Часто обусловлена нефротоксичностью препаратов, применяемых для лечения РА.

• **Увеличение уровня креатинина.** Обусловлено нефротоксичностью препаратов, применяемых для лечения РА.

• **Лейкоцитоз (тромбоцитоз, эозинофилия).** Показатель тяжёлого течения РА, часто с внесуставными (системными) проявлениями. Отмечают сочетание с высоким уровнем РФ. Считают показанием для назначения ГК. При выявлении данного состояния необходимо исключить развитие инфекционного процесса.

• **Нейтропения.** Признак развития синдрома Фелти.

• **Увеличение уровня печёночных ферментов.** Показатель активности заболевания. Изменение также может быть обусловлено гепатотоксичностью препаратов, применяемых для лечения, или связано с заражением вирусами гепатита В или С.

• **Увеличение уровня глюкозы.** Связано с применением ГК.

• **Дислипидемия.** Связана с применением ГК, но может быть обусловлена активностью воспаления.

• **Увеличение уровня РФ.** Выявляют у 70-90 % пациентов. Высокие титры в дебюте заболевания коррелируют с тяжестью, быстротой прогрессирования патологического процесса и развитием системных проявлений. Однако динамика титров не всегда отражает эффективность лечения. Тем не менее, уровень РФ – недостаточно чувствительный и специфичный маркёр ранней стадии РА (в дебюте выявляют примерно у 50% пациентов). Специфичность низкая также у лиц пожилого возраста.

• **Увеличение уровня анти-ЦЦП антител.** Более специфичный маркёр РА, чем уровень РФ. Увеличение титров и РФ, и анти-ЦЦП антител позволя-

ет диагностировать РА с более высокой чувствительностью и специфичностью, чем увеличение уровня только одного из этих показателей. Обнаружение анти-ЦЦП антител считают критерием для дифференциальной диагностики РА на ранней стадии с другими заболеваниями, протекающими с полиартритом (первичный синдром Шёгрена, СКВ, вирусный гепатит В и С и др.). Кроме того, по увеличению уровня анти-ЦЦП антител прогнозируют риск развития деструкции суставов у пациентов с ранним РА.

• **Увеличение уровня АНФ.** Выявляют в 30-40 % случаев, обычно при тяжёлом течении РА.

• **Увеличение уровня иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), концентрации компонентов комплемента, ЦИК.** Изменения неспецифичны, в связи с этим не рекомендуют использовать определение этих показателей в качестве рутинных исследований.

• **Определение HLA-DR4.** Маркёр тяжёлого течения РА и неблагоприятного прогноза.

• **Выявление маркёров вируса гепатита В, С и ВИЧ.** В этом случае необходимо избегать назначения гепатотоксичных препаратов.

• **Изменения в СЖ** [снижение вязкости, рыхлые муциновые сгустки, лейкоцитоз (более $6x10^9$/л), нейтрофилёз (25-90 %)]. Исследование имеет вспомогательное значение. Используют для дифференциальной диагностики РА с другими заболеваниями суставов, в первую очередь микрокристаллическим и септическим артритами.

• **Изменения в плевральной жидкости** [белок более 3 г/л (экссудат), глюкоза более 5 ммоль/л, лактатдегидрогеназа более 1000 ед/мл, pH = 7,0, титр РФ более 1:320, уровень комплемента (CH50) снижен, лимфоциты (нейтрофилы, эозинофилы)]. Исследование необходимо для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями лёгких и плевры.

Необходимо помнить, что лабораторные исследования, специфичные для диагностики РА, не разработаны.

Инструментальные методы исследования имеют важное значение для подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики РА.

Рентгенологическое исследование суставов. Рентгенография кистей и стоп необходима для подтверждения диагноза РА, установления стадии и оценки прогрессирования деструкции суставов. Характерных для РА изменений в других суставах (по крайней мере, на ранних стадиях болезни) не наблюдают. Для оценки прогрессирования суставной деструкции по рентгенологическим признакам используют модифицированный метод Шарпа и метод Ларсена.

Эксперты Европейской антиревматической лиги рекомендуют метод Ларсена, когда изменения оценивают несколько исследователей. Если оценку деструкции проводит один специалист, лучше применять модифицированный метод Шарпа (более чувствительный).

Для выявления подвывиха в атлантоаксиальном сочленении или шейного спондилолистеза целесообразно выполнить рентгенографию шейного отдела позвоночника.

Допплеровская ультрасонография. Более чувствительный метод для выявления синовита коленного сустава, чем рентгенография, но не для диагностики синовита мелких суставов кистей и стоп.

МРТ. Более чувствительный метод выявления синовита в дебюте РА, чем рентгенография. Изменения, выявляемые с помощью МРТ (синовит, отёк и эрозии костной ткани) позволяют прогнозировать прогрессирование деструкции суставов (по данным рентгенологического исследования). Однако сходные изменения иногда выявляют в клинически «нормальных» суставах, поэтому значение МРТ для ранней диагностики и прогнозирования исходов РА требует дальнейшего изучения. Кроме того, МРТ можно использовать для ранней диагностики остеонекроза.

КТ. Для выявления поражений лёгких целесообразно использовать КТ с высоким разрешением.

Артроскопия. Необходима для дифференциальной диагностики РА с виллёзно-нодулярным синовитом, артрозом, травматическими повреждениями сустава и др.

Рентгенография органов грудной клетки. Применяют для выявления и дифференциальной диагностики ревматоидного поражения органов грудной клетки с саркоидозом, опухолями этой локализации, туберкулёзом и другими инфекционными процессами.

Эзофагогастродуоденоскопия. Выполняют пациентам, получающим НПВП, и при выявлении анемии.

ЭхоКГ. Применяют для диагностики ревматоидного перикардита и миокардита, поражений сердца, связанных с атеросклеротическим процессом.

Биопсия. На исследование берут образцы тканей (слизистой оболочки ЖКТ, подкожного жирового слоя, десны, почки и других органов) при подозрении на амилоидоз.

Рентгеновская абсорбциометрия. Метод используют для диагностики остеопороза. С его помощью определяют МПК. Исследование МПК целесообразно при выявлении следующих факторов риска развития остеопороза.

• Возраст (женщины старше 50 лет, мужчины – 60 лет).

• Высокая активность заболевания (стойкое увеличение уровня СРВ более 20 мг/л или СОЭ более 20 мм/ч).

• Соответствующий функциональный статус – стадия по Штейнброкеру III-IV или значение индекса HAQ. (Health Assessment Questionnaire) более 1,25.

• Масса тела менее 60 кг.

• Приём ГК.

Чувствительность (при выявлении трёх из пяти критериев) для диагностики остеопороза при ревматоидном артрите составляет у женщин 76%, у мужчин – 83%, а специфичность, соответственно, – 54 и 50%.

Дифференциальная диагностика

Круг заболеваний, с которыми необходимо дифференцировать РА, весьма широк (табл. 3).

Чаще всего необходимость в дифференциальной диагностике возникает в дебюте заболевания при поражении суставов в виде моно- и олиго-

артрита. При этом необходимо, в первую очередь, обращать внимание на такие типичные признаки РА, как симметричность артрита, преимущественное поражение суставов кистей с нарушением их функций, развитие эрозивного процесса в суставах кистей, обнаружение РФ и, особенно, анти-ЦЦП антител.

Таблица 3 - Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику ревматоидного артрита

Заболевание	**Характеристика заболевания**	**Критерии для дифференциальной диагностики**
Остеоартроз	Выявляют дегенерацию суставного хряща с вовлечением дистальных (узелки Гебердена) и проксимальных (узелки Бушара) межфаланговых суставов кистей, запястно-пястных, коленных, тазобедренных, плюснефаланговых суставов, шейного и поясничного отделов позвоночника. Увеличение боли при движении, остеофиты и сужение суставных щелей на рентгенограммах. Лабораторные нарушения отсутствуют	Незначительная припухлость мягких тканей, вовлечение дистальных межфаланговых суставов, отсутствие выраженной утренней скованности, увеличение выраженности боли к концу дня
СКВ	Аутоиммунное заболевание, связанное с продукцией антител к множеству различных клеточных и внутриклеточных белков. Характерно симметричное поражение мелких суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов и развитие неэрозивного деформирующего артрита (Жаку). Может быть выражен отёк мягких тканей, но количество внутрисуставного выпота обычно минимально	Артрит недеформирующий (за исключением артрита Жаку). Обнаруживают АНФ (однако этот признак выявляют у 30% пациентов с РА), редко – невысокие титры РФ. На рентгенограммах отсутствуют признаки костных эрозий
Подагра	Выявляют отложения кристаллов моноурата натрия в тканях сустава и вокруг. Первая атака заболевания моноартикулярная, с преимущественным поражением плюснефалангового сустава I. При хронической форме может быть симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп с появлением тофусов. На рентгенограммах обнаруживают признаки субкортикальных эрозий	Диагноз устанавливают при обнаружении кристаллов с характерным отрицательным двойным преломлением луча при поляризационной микроскопии в СЖ или тофусах. В 30% случаев выявляют РФ
Псориатический артрит	Моноартрит, асимметричный олигоартрит, симметричный полиартрит, мутилирующий артрит, поражения осевого скелета	Часто наблюдают поражение дистальных межфаланговых суставов, веретенообразную припухлость пальцев. Выражены характерные для псориаза изменения кожи и ногтей
АС	Хроническое системное воспалительное поражение осевого скелета. Возможно вовлечение периферических суставов. Отмечают развитие апикального лёгочного фиброза, появление болей в спине	Характерен асимметричный моно- или олигоартрит крупных суставов (тазобедренных, коленных, плечевых), позвоночного столба, крестцово-подвздошных сочленений. Выявляют носительство HLA-B27
РеА (синдром	Связан с инфицированием различными микроорганизмами *(CNamydia, Escheriohia*	Артрит олигоартикулярный и асимметричный, с преиму-

Рейтера)	*Coli, Salmonella, Campylobecter, Yersinia).* Симптомокомплекс включает уретрит, конъюнктивит и артрит. Пациенты отмечают появление болей в пяточных областях, развитие энтезитов, кератодермии на ладонях и подошвах и циркулярного баланита	щественным поражением нижних конечностей. Выявляют носительство HLA-B27
Бактериальный эндокардит	Наблюдают поражение крупных суставов, лихорадку с лейкоцитозом, появление сердечных шумов	Необходимо делать посев крови у всех пациентов с лихорадкой и полиартритом
ОРЛ	Наблюдают артрит (мигрирующий, олигоартикулярный с преимущественным поражением крупных суставов), кардит, подкожные узелки, хорею, кольцевидную эритему, лихорадку	Необходимо проведение специфических (в отношении стрептококков) серологических реакций
Септический артрит	Обычно выявляют моноартикулярный, реже олигоартикулярный артрит с преимущественным поражением крупных суставов. Отмечают гипертермию, гиперемию и припухлость суставов с ограничением объёма движений. Артрит может быть мигрирующим	Необходимо сделать посев крови, изучить (используя окраску препарата по Грамму) клеточный состав жидкости, полученной из полости сустава, провести её культуральное исследование. Однако следует помнить, что септический артрит также можно наблюдать и у пациентов с РА
Вирусные ртриты	Характерна утренняя скованность, симметричное поражение суставов кистей и лучезапястных суставов, вирусная экзантема, иногда обнаруживают РФ. Причиной развития данной патологии могут быть парвовирус В19, вирус Эпштейна-Барр, аденовирусы, вирус краснухи, гепатита В и С	Обращают внимание на характерный анамнез. Вирусную природу заболевания подтверждают серологическими реакциями. Вирусный артрит в большинстве случаев спонтанно проходит в течение 4-6 нед (за исключением артрита, связанного с парвовирусной инфекцией)
ССД	Характерны васкулопатия (с поражением мелких сосудов) и фиброз. Редко возникает артрит, обычно наблюдают артралгии, ограничение объёма движений, связанное с отёком кожи и подкожного жирового слоя	Феномен Рейно и уплотнение кожи
ИВМ	Выявляют воспаление мышц, проксимальную мышечную слабость, повышение уровня КФК и альдолазы, артралгии и миалгии, патологические изменения на электромиограмме	Артрит с выраженным синовитом возникает редко
СЗСТ	Характерны признаки СКВ, ССД и миозита. В 60-70% случаев возникает артрит (может быть деформирующим и эрозивным)	Обнаруживают антитела к U1-рибонуклеопротеину
Болезнь Лайма	Системное воспалительное заболевание, вызываемое Borrelia burgdorferi. На ранних стадиях возникает мигрирующая эритема и кардиальная патология, на поздних— интермитирующий моно- или олигоартрит (у 15% пациентов может быть хроническим и эрозивным), энцефалопатия и невропатия	В анамнезе есть указание на укус клеща. Диагноз подтверждают с помощью серологических реакций (Western blot) на боррелиоз. (Однако у 5% здоровых людей серологические реакции дают ложноположительные результаты)

Ревматическая полимиалгия	Характерна диффузная боль и утренняя скованность в осевых суставах и проксимальных группах мышц. Припухлость суставов выявляют реже. Наблюдают выраженное увеличение СОЭ. Заболевание редко возникает в возрасте моложе 50 лет	В 10-15% сочетается с гигантоклеточным артериитом. Симптомы быстро проходят при использовании ГК
ББ	Возникают рецидивирующие болезненные язвы на слизистых оболочках рта и половых органов, поражения ЦНС, увеит, в 50% случаев – моноартикулярный артрит с преимущественным вовлечением в процесс крупных суставов. Положительный тест «патергии»	Необходим дифференциальный диагноз с поражением глаз (склерит) при РА
Амилоидоз	Выявляют периартикулярное отложение амилоида, иногда выпот в полость сустава	Окрашивание аспирированной суставной жидкости конго красным
Гемохроматоз	Аутосомно-рецессивное заболевание. Наблюдают нарушение всасывания и отложения железа, увеличение костных структур пястно-фаланговых суставов II и III, повышение уровня железа и ферритина в сыворотке крови со снижением трансферрин-связывающей способности. На рентгенограммах выявляют хондрокальциноз	Диагностируют патологию с помощью биопсии печени. Заболевание ассоциировано с сахарным диабетом, сердечной недостаточностью и циррозом
Саркоидоз	Хроническое гранулематозное заболевание. В 10-15% случаев возникает хронический симметричный полиартрит (при сочетании с узловатой эритемой формируется синдром Лефгрена)	Характерная клиническая картина и результаты биопсии (обнаружение гранулёмы)
Гипертрофическая остеоартропатия	Характерен олигоартрит коленных, голеностопных и лучезапястных суставов, периостальное новообразование кости, глубокая и ноющая боль	Симптом «барабанных палочек», связь с лёгочным заболеванием, боль в конечностях при определённом положении
Опухоли	При лимфопролиферативных заболеваниях возникает моноартрит или полиартрит	
Ангиоиммунобластная лимфаденопа-тия	Гематологические заболевания. Характерна лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, кожная сыпь, гипергаммаглобулинемия, развитие неэрозивного симметричного ревматоидоподобного артрита	Характерные изменения при биопсии лимфатических узлов и кожи
Мультицентри-ческий ретикулогистиоцитоз	Обнаруживают околоногтевые папулы, болезненный деструктивный полиартрит	Характерные изменения при биопсии поражённого участка кожи
Семейная средиземноморская лихорадка	Наблюдают рецидивирующие атаки острого синовита (моно- или олигоартикулярного) крупных суставов, ассоциированные с лихорадкой, плевритом и перитонитом	Семейный анамнез, национальные особенности, амилоидоз (позднее осложнение)
Рецидивирующий полихондрит	Распространённое прогрессирующее воспаление и деструкция хрящевой и соединительной ткани. Возникает мигрирующий асимметричный, неэрозивный артрит мелких и крупных суставов, воспаление и де-	В 30% случаев может быть при других РЗ

	формация хряща ушной раковины	
Фибромиалгия	Распространённая мышечно-скелетная боль и скованность, парестезии, непродуктивный сон усталость, множественные симметричные триггерные точки (для установления диагноза достаточно обнаружение 11 из 18). Патологии суставов по результатам лабораторных и инструментальных исследований не выявляют	Изредка необходим дифференциальный диагноз с ранней стадией РА

Показания к консультации других специалистов

Пациентам пожилого возраста, а также при выявлении факторов риска развития кардиоваскулярной патологии у пациентов любого возраста показана консультация кардиолога.

При возникновении интеркуррентных заболеваний и осложнений болезни или лечения (инфекции, сахарный диабет, патологии почек с необходимостью биопсии и прочее) необходима консультация инфекциониста, гнойного хирурга, эндокринолога, нефролога, оториноларинголога и других специалистов.

При подозрении на развитие системных проявлений РА, требующих верификации (склерит, неврологические проявления, поражение лёгких), показана консультация офтальмолога, невролога, пульмонолога.

Для планирования протезирования или другого вида хирургического лечения приглашают хирурга-ортопеда.

1.5. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Общие рекомендации. Лечение пациентов с РА проводит ревматолог, поскольку функциональное состояние больных, находящихся под наблюдением врача, лучше, а применение современных методов фармакотерапии РА требует специальных знаний. Необходимо информировать пациентов о характере заболевания, побочных эффектах применяемых лекарственных средств. При появлении соответствующих симптомов пациент должен немедленно прекратить приём препарата и обратиться к врачу.

При выборе лечения необходимо учитывать факторы риска неблагоприятного прогноза и продолжительность периода между появлением симптомов и началом приёма БПВП.

К факторам неблагоприятного прогноза, обусловливающим необходимость проведения более активной терапии, относят следующие.

- Серопозитивность по РФ и анти-ЦЦП антителам в дебюте болезни.
- Высокую воспалительную активность.
- Вовлечение в патологический процесс многих суставов.
- Развитие внесуставных проявлений.
- Увеличение СОЭ и уровня СРБ.
- Обнаружение определённых аллелей HLA-DR (0101, 0401, 0404/0408, 1402).
- Обнаружение эрозий в суставах в дебюте болезни.
- Молодой или пожилой возраст начала болезни.
- Плохие социально-экономические условия жизни.

При продолжительности заболевания более 6 мес. лечение должно быть более активным. При выявлении факторов риска неблагоприятного прогноза препаратом выбора считают метотрексат (начальная доза 7,5 мг/нед.) с быстрым (в течение примерно 3 мес.) увеличением дозы до 20-25 мг/нед.

Эффективность лечения оценивают, используя стандартизованные индексы, такие, как критерии улучшения Американской коллегии ревматологов, динамику индекса DAS28 (каждые 3 мес. рекомендации Европейской антиревматической лиги), функциональную способность пациента (HAQ) (каждые 6 мес.), прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенографии с использованием методов Шарпа или Ларсена (каждый год).

В настоящее время эффективным считают лечение, позволяющее достичь клинического улучшения не менее чем уровня ACR70 или ремиссии (табл. 12-8).

Для того чтобы оценить улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов, необходимо учесть следующее.

• Количество болезненных суставов (выраженность синовита определяют путём подсчета количества болезненных и количества болезненных и припухших суставов).

• Количество припухших суставов (выраженность синовита определяют путём подсчета количества болезненных и количества болезненных и припухших суставов).

• Общую активность (по мнению врача).

• Общую активность (по мнению пациента) (пациент оценивает активность по визуальной аналоговой шкале с крайними точками: «полное отсутствие активности» и «максимально возможная активность»).

• Боли в суставах.

• Индекс нетрудоспособности (HAQ).

• Изменение СОЭ, уровня СРБ.

ACR20, ACR50, ACR70 указывают на 20, 50 и 70% улучшение перечисленных, по крайней мере, пяти из семи показателей (улучшение первых двух считают обязательным).

Характеристика ремиссии при РА.

• По критериям Американской коллегии ревматологов (клиническая ремиссия: сохранение пяти из шести следующих признаков в течение не менее *2* мес.).

- Утренняя скованность менее 15 мин.
- Нет недомогания.
- Нет болей в суставах.
- Нет болей в суставах при движении.
- Нет припухлости суставов.
- СОЭ <30 мм/ч у женщин и <20 мм/ч у мужчин.

• По критериям Европейской антиревматической лиги.

- Значение индекса DAS28<2,6.

• По критериям FDA.

- Клиническая ремиссия по критериям Американской коллегии ревматологов и отсутствие прогрессирования деструкции суставов по рентгенологическим признакам (по индексу Ларсена или Шарпа) в течение 6 мес. без приёма БПВП (ремиссия).

- Клиническая ремиссия по критериям Американской коллегии ревматологов и отсутствие прогрессирования деструкции суставов по рентгенологическим признакам (по индексу Ларсена или Шарпа) в течение 6 мес. на фоне лечения БПВП (полная клиническая ремиссия).

- Улучшение уровня ACR70 в течение, по крайней мере, 6 последующих месяцев (клинический эффект).

Активность воспаления обычно коррелирует с развитием суставной деструкции, однако у некоторых пациентов на фоне лечения стандартными БПВП прогрессирование эрозивного процесса в суставах наблюдают и при низкой воспалительной активности, и даже в период клинической ремиссии.

Цели лечения

• Подавление симптомов артрита и внесуставных проявлений.
• Предотвращение деструкции, нарушений функций и деформации суставов.
• Сохранение (улучшение) качества жизни пациентов.
• Достижение ремиссии заболевания.
• Снижение риска развития коморбидных заболеваний.
• Увеличение продолжительности жизни (до популяционного уровня).

Показания к госпитализации

Пациентов госпитализируют в ревматологическое отделение в следующих случаях.

• Для уточнения диагноза и оценки прогноза.
• Для подбора БПВП в начале и на всём протяжении болезни.
• При обострении РА.
• При развитии тяжёлых системных проявлений РА.
• При возникновении интеркуррентного заболевания, септического артрита или других тяжёлых осложнений болезни или лекарственной терапии.

Немедикаментозное лечение

В основе лечения РА лежит мультидисциплинарный подход, основанный на использовании нефармакологических и фармакологических методов, привлечении специалистов других медицинских специальностей (ортопедов, физиотерапевтов, кардиологов, неврологов, психологов и др.).

При отсутствии серьёзных деформаций суставов пациенты продолжают работать, однако значительные физические нагрузки им противопоказаны. Пациентам следует избегать факторов, которые потенциально могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и прочее). Рекомендуют прекратить курение и ограничить приём алкоголя.

Поддержание идеальной массы тела способствует уменьшению нагрузки на суставы и снижению риска летального исхода и развития остеопороза. Для этого необходимо соблюдать сбалансированную диету, включающую пищу с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (рыбий жир, оливковое масло), фрукты, овощи. Употребление этих продуктов потенциально уменьшает интенсивность воспаления.

Важное значение имеют программы обучения пациентов (изменение стереотипа двигательной активности), ЛФК, специальные упражнения (1-2 раза в неделю), направленные на укрепление мышечной силы, физиотерапевтические методы (при умеренной активности РА). Ортопедические методы

направлены на профилактику и коррекцию типичных деформаций суставов и нестабильности шейного отдела позвоночника.

Санаторно-курортное лечение рекомендуют только пациентам с минимальной активностью РА или в стадии ремиссии.

На протяжении всего периода болезни необходима активная профилактика и лечение сопутствующих заболеваний, в первую очередь кардиоваскулярной патологии.

Следует особо подчеркнуть, что немедикаментозные методы оказывают умеренное и кратковременное действие. Влияние на прогрессирование заболевания не доказано. Описанные мероприятия повышают эффективность симптоматической терапии и помогают в коррекции стойких деформаций суставов.

Медикаментозное лечение

Последние десятилетия ознаменовались существенным прогрессом в расшифровке патогенетических механизмов развития РА. Не случайно это заболевание рассматривают как своеобразную модель хронических воспалительных заболеваний человека. Изучение РА приобретает общемедицинское значение, поскольку создаёт предпосылки для совершенствования фармакотерапии многих других заболеваний человека (атеросклероз, сахарный диабет типа II, остеопороз), развитие которых также связано с хроническим воспалением.

Принципиально новым направлением медикаментозного лечения РА стало формирование концепции «окна возможности» (window of opportunity). Окно возможности – это период времени в дебюте болезни, когда лечение БПВП оказывает максимальный противовоспалительный и антидеструктивный эффект и улучшает прогноз.

Установлено, что у пациентов, рано начавших получать БПВП, не наблюдают увеличения риска преждевременного летального исхода в отличие от больных РА, не получавших БПВП. Прогноз у пациентов с тяжёлым РА, пролеченных БПВП в начале болезни, такой же, как у пациентов с более благоприятным вариантом течения заболевания. Примечательно, что лечение БПВП и, особенно, ингибиторами ФНО-а позволяет существенно снизить смертность от кардиоваскулярных причин, а также затормозить развитие остеопороза, приводящего к возникновению переломов костей скелета.

Для лечения РА используют следующие группы лекарственных средств.

• НПВП:

- неселективные;
- селективные.

• ГК.

• БПВП.

• Синтетические препараты.

• Биологические препараты.

Основой лечения РА считают медикаментозную терапию БПВП. Лечение следует начинать как можно раньше, желательно в течение первых 3 мес. от начала болезни. Терапия должна быть максимально активной и гибкой с изменением (при необходимости) схемы лечения в зависимости от динамики клинических симптомов и лабораторных признаков воспаления. При выборе БПВП необходимо учитывать факторы риска.

Нестероидные противовоспалительные препараты обладают прямым противовоспалительным действием.

Цель назначения НПВП при РА – купирование симптомов болезни (боли, скованности, припухлости суставов). НПВП не влияют на активность воспаления, не способны повлиять на течение заболевания и прогрессирование деструкции суставов. Тем не менее, НПВП считают основным средством для симптоматического лечения РА и средством первого ряда при назначении в комплексе с БПВП.

Лечение НПВП обязательно нужно сочетать с назначением БПВП, поскольку частота развития ремиссии на фоне монотерапии НПВП существенно ниже, чем на фоне лечения любым БПВП.

Глюкокортикоиды. Применение ГК в низких дозах (преднизолон <10 мг/сут.) позволяет эффективно контролировать клинические проявления РА, связанные с воспалением суставов. При раннем РА лечение ГК (в сочетании с БПВП) имеет более выраженный клинический эффект (по критериям Американской коллегии ревматологов) и чаще приводит к развитию стойкой ремиссии, чем монотерапия БПВП. ГК потенциально могут усиливать действие БПВП по замедлению прогрессирования деструкции суставов при раннем РА. При этом эффект ГК сохраняется после завершения их приёма.

При РА ГК не следует использовать в качестве монотерапии. Их необходимо применять в комбинации с БПВП. При отсутствии особых показаний доза ГК не должна превышать 10 мг/сут. (в пересчёте на преднизолон).

При назначении ГК при РА следует помнить, что их приём приводит к развитию большого числа побочных эффектов. Побочные эффекты чаще наблюдают при неадекватном использовании препаратов (длительный приём высоких доз). При этом необходимо иметь в виду, что некоторые побочные эффекты (например, тяжёлое поражение ЖКТ, печени и других органов) возникают реже, чем при лечении НПВП и БПВП. Кроме того, для предотвращения некоторых нежелательных эффектов (например, глюкокортикоидного остеопороза) разработаны эффективные меры профилактики.

Показания для назначения низких доз ГК.

• Подавление воспаления суставов до начала действия БПВП («bridge» – терапия).

• Подавление воспаления суставов при обострении заболевания или развитии осложнений лечения БПВП.

• Неэффективность НПВП и БПВП.

• Противопоказания к назначению НПВП (например, у лиц пожилого возраста с «язвенным» анамнезом и (или) нарушением функций почек).

• Достижение ремиссии при некоторых вариантах РА (например, при серонегативном РА у лиц пожилого возраста, напоминающем ревматическую полимиалгию).

Средние и высокие дозы ГК внутрь (15 мг в сутки и более, обычно 30-40 мг в сутки в пересчёте на преднизолон) применяют для лечения тяжёлых системных проявлений РА (выпотной серозит, гемолитическая анемия, кожный васкулит, лихорадка и прочее), а также особых форм болезни (синдром Фелти, синдром Стилла у взрослых). Продолжительность лечения определяют по времени, необходимому для подавления симптомов. Курс обычно составляет 4-6 нед., после чего постепенно снижают дозу и переходят на лечение низкими дозами ГК.

Рутинное использование ГК при РА не рекомендуют. Назначать препараты из этой группы должен врач-ревматолог.

Пульс-терапию ГК применяют у пациентов с тяжёлыми системными проявлениями РА. Этот метод позволяет достичь быстрого (в течение 24 ч.), но кратковременного подавления активности воспаления суставов.

Поскольку положительное влияние пульстерапии ГК на прогрессирование деструкции суставов и прогноз не доказано, их применение (без особых показаний) не рекомендуют.

Локальное (внутрисуставное) введение ГК в сочетании с приёмом БПВП эффективно подавляет воспаление суставов в начале болезни или при обострении процесса, но не оказывает влияния на прогрессирование деструкции суставов. При проведении локальной терапии следует соблюдать общие рекомендации.

Медикаментозное лечение РА основано на применении БПВП (табл. 4).

Таблица 4 - Общая характеристика базисных противовоспалительных препаратов

Препарат	Появление эффекта, мес.	Особенности приёма, дозы
Метотрексат	1-2	По 7,5-25 мг/нед внутрь дробно (максимально 25 мг/нед.) в сочетании с фолиевой кислотой по 1-5 мг/сут.
Лефлуномид	1-2	По 100 мг в течение 3 сут, затем по 200 мг/сут
Гидроксихлорохин	2-6	По 400 мг/сут (6 мг/кг в сутки) внутрь на 2 приёма после еды
Сульфасалазин	1-2	По 0,5 г/сут внутрь с постепенным увеличением дозы до 2-3 г/сут на 2 приёма после еды
Солизолота (водорастворимые)	3-6	Вначале пробная доза 10 мг внутримышечно, затем по 25 мг ежедневно. Поддерживающая доза 50 мг/нед до суммарной дозы 1000 мг, затем по 50 мг в 2-4 нед
Азатиоприн	2-3	По 50-100 мг/сут внутрь, максимально по 2,5 мг/кг в сутки
Пеницилламин	3-6	По 250-500 мг/сут внутрь на 2 приёма с постепенным увеличением дозы до 750-1000 мг/сут
Циклофосфамид	2-3	По 50-100 мг/сут внутрь, максимально по 2,5 мг/кг в сутки
Циклоспорин	1-2	<5 мг/кг в сутки
Инфликсимаб	Иногда после первого введения	Разовая доза 3 мг/кг, затем повторно в той же дозе через 2 и 6 нед, затем каждые 8 нед
Адалимумаб	Иногда после первого введения	40 мг один раз в 2 нед, подкожно
Ритуксимаб	Иногда после первого введения	2 инфузии по 1000 мг с промежутком 14 дней

У пациентов со стойким и (или) эрозивным артритом лечение БПВП нужно начинать как можно раньше (в пределах 3 мес. от момента появления симптомов болезни), даже если они формально не соответствуют диагностическим критериям РА (недифференцированный артрит). Раннее начало лечения БПВП способствует улучшению состояния пациента и замедляет прогрессирование деструкции суставов. Позднее назначение БПВП (через 3-6 мес. от начала болезни)

снижает эффективность монотерапии. Чем больше длительность болезни, тем ниже эффективность БПВП. При недифференцированном артрите назначение метотрексата снижает риск трансформации заболевания в достоверный РА, особенно у пациентов, в чьей крови обнаруживают анти-ЦЦП антитела.

На фоне лечения необходимо тщательно оценивать динамику активности заболевания (индекс DAS) не реже одного раза в 3 мес. Корректный подбор БПВП в зависимости от активности болезни существенно повышает эффективность лечения при раннем РА.

Приём БПВП следует продолжать даже при снижении активности заболевания и достижении ремиссии, поскольку отмена препарата часто приводит к обострению и прогрессированию деструктивных изменений в суставах. При достижении ремиссии можно снизить дозу БПВП, если при этом не наступает обострение.

Некоторые побочные эффекты как БПВП, так и НПВП потенциально смертельны и требуют немедленной отмены лекарственного средства (табл. 5).

Таблица 5 - Показания для немедленной отмены нестероидных и базисных противовоспалительных препаратов

Осложнение	Лекарственное средство, вызывающее осложнение
Уровень лейкоцитов <4,0хЮ^9/л	Все*
Уровень нейтрофилов <2,0х10^9/л	Все*
Уровень тромбоцитов <150х10^9/л	Все*
Симптомы тяжёлой инфекции	БПВП
Протеинурия >1	Препараты золота, пеницилламин
Гематурия >1	Препараты золота, пеницилламин
Симптомы асептического менингита (лихорадка, озноб, тошнота, рвота, коматозное состояние и др.)	НПВП и ингибиторы ЦОГ-2
Реакции гиперчувствительности: поражения кожи, гепатит, пневмонит, агранулоцитоз, апластическая анемия	Все*
Боли в животе, чёрный стул	НПВП
Двукратное и более увеличение уровня печёночных ферментов и ЩФ	НПВП, азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид
Сыпь и язвы в полости рта	Азатиоприн, метотрексат, пеницилламин, соли золота, сульфасалазин
Необъяснимое снижение уровня альбумина	Метотрексат, лефлуномид
Внезапное появление кашля и одышки	Метотрексат
Увеличение креатинина на 30% и более от исходного уровня	Циклоспорин, НПВП
Повышение уровня калия	Циклоспорин
Значительное увеличение уровня липидов	Циклоспорин
«Сульфасалазиновый» синдром: лихорадка, сыпь, нарушение функции печени	Сульфасалазин

• НПВП, азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, сульфасалазин, аминохинолины (гидроксихлорохин, хлорохин), лефлуномид, препараты золота, пеницилламин, инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб.

Основными препаратами (препаратами первого ряда) для лечения РА считают метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин. Другие БПВП (азатиоприн, циклоспорин, пеницилламин, циклофосфамид, хлорамбуцил) применяют редко, в первую очередь из-за побочных эффектов и отсутствия достоверных данных об их влиянии на прогрессирование поражения суставов. Потенциальными показаниями для их назначения считают неэффективность других БПВП или противопоказания к их назначению.

На эффективность и токсичность БПВП могут влиять другие лекарственные средства. Эти взаимодействия следует принимать во внимание при проведении лечения.

Женщинам детородного возраста, принимающим БПВП, необходимо использовать средства контрацепции и тщательно планировать беременность, поскольку эти препараты следует применять с особой осторожностью во время беременности и лактации.

Комбинированное лечение БПВП

Применяют три основные схемы лечения.

• Монотерапия с последующим назначением ещё одного или нескольких БПВП (в течение 8-12 нед.) при сохранении активности процесса (step-up).

• Комбинированная терапия с последующим переводом на монотерапию (через 3-12 мес.) при подавлении активности процесса (step-down).

• Комбинированная терапия в течение всего периода болезни.

Основным препаратом при проведении комбинированной терапии считают метотрексат.

Биологические препараты

Несмотря на то, что лечение стандартными БПВП в максимально эффективных и переносимых дозах начиная с самого раннего периода болезни позволяет улучшить непосредственный (купирование симптомов) и отдалённый (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, результаты лечения РА в целом неудовлетворительны. Лечение стандартными БПВП имеет определённые ограничения и недостатки. К ним относят трудности прогнозирования эффективности и токсичности БПВП, редкость достижения ремиссии заболевания (даже при раннем назначении лечения), развитие обострения после прекращения приёма лекарственных средств. На фоне лечения БПВП деструкция суставов может прогрессировать, несмотря на снижение воспалительной активности заболевания и даже развитие ремиссии. Эти препараты часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения данных лекарственных средств в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта.

Это серьёзный стимул для совершенствования подходов к фармакотерапии РА. Новые методы должны быть основаны на знаниях о фундаментальных механизмах развития ревматоидного воспаления и на современных медицинских технологиях. Наиболее существенным достижением ревматологии последнего десятилетия считают внедрение в клиническую практику группы препаратов, объединённых общим термином – биологические агенты («biologies»), или, более точно, биологические модификаторы иммунного ответа. В отличие от традиционных БПВП и ГК, для которых характерны неспецифические противовоспалительные и (или) иммуносупрессивные эффек-

ты, биологические агенты оказывают более селективное действие на гуморальные и клеточные компоненты воспалительного каскада.

В настоящее время в России успешно применяют 3 зарегистрированных препарата, принадлежащих к классу биологических агентов. Это ингибиторы ФНО-а (инфликсимаб, адалимумаб) и ингибитор активации В-клеток (ритуксимаб). Для них характерны все полезные свойства, присущие БПВП (подавление воспалительной активности, торможение деструкции суставов, возможное индуцирование ремиссии), но эффект, как правило, наступает гораздо быстрее (в пределах 4 нед., а иногда сразу после инфузии) и значительно более выражен, в том числе в отношении торможения деструкции суставов.

Основными показаниями для назначения ингибиторов ФНО-а (инфликсимаба и адалимумаба) считают неэффективность (сохранение воспалительной активности) или непереносимость метотрексата (а также лефлуномида) в максимально эффективной и переносимой дозе. Есть данные, требующие, однако, дальнейшего подтверждения, об эффективности комбинированной терапии инфликсимабом и лефлуномидом у пациентов при недостаточной эффективности монотерапии лефлуномидом. Следует особо подчеркнуть, что, несмотря на то, что комбинированная терапия метотрексатом и ингибиторами ФНО-а высокоэффективна (по сравнению со стандартными БПВП), более 30% пациентов данный вид лечения не помогает, и только в 50% случаев можно достигнуть полной или частичной ремиссии. Кроме того, после завершения курса у пациентов с РА, как правило, наблюдают обострение. Всё это вместе взятое, а также тот факт, что применение ингибиторов ФНО-а может способствовать развитию тяжёлых побочных эффектов (присоединение туберкулёза, оппортунистических инфекций и других заболеваний), послужили основанием для применения ритуксимаба для лечения РА.

Лечение в определённой степени зависит и от длительности, и от стадии РА, хотя цели и общие принципы терапии не имеют существенных различий.

На ранней стадии заболевания (первые 3-6 мес. от появления симптомов артрита) не обнаруживают эрозий в суставах (у большинства пациентов), при этом высока вероятность развития клинической ремиссии. Нередко у пациентов не выявляют достаточного количества критериев РА, и заболевание классифицируют как недифференцированный артрит. Необходимо подчеркнуть, что у заболевших с недифференцированным артритом наблюдают высокую частоту (13-55 %) развития спонтанных ремиссий (исчезновение симптомов без лечения). При этом развитие спонтанной ремиссии связывают с отсутствием анти-ЦЦП антител. В то же время у больных с достоверным ранним РА спонтанные ремиссии наблюдают редко (в 10% случаев), при этом у данной группы пациентов также не обнаруживают анти-ЦЦП антител. Как уже отмечалось, назначение метотрексата пациентам с анти-ЦЦП-позитивным недифференцированным артритом существенно снижает риск его трансформации в достоверный РА. Есть сведения о том, что у пациентов с ранним РА при выявлении маркёров неблагоприятного прогноза лечение целесообразно начинать с назначения комбинированной терапии метотрексатом и инфликсимабом.

Основными препаратами для лечения синдрома Фелти считают парентеральные соли золота, при неэффективности – метотрексат (лефлуномид и циклоспорин).

Хотя спленэктомия приводит к быстрой (в течение нескольких часов) коррекции гематологических нарушений, в настоящее время её рекомендуют проводить только у пациентов, резистентных к стандартной терапии. Это связано с тем, что у четверти больных наблюдают рецидивирование гранулоцитопении, а у 26-60 % пациентов – рецидивирование инфекционных осложнений.

Лечение анемий

Тип анемии

Макроцитарная – витамин B_{12} и фолиевая кислота.

Железодефицитная – препараты железа.

Гемолитическая – ГК (по 60 мг/сут), при неэффективности в течение 2 нед. – азатиоприн по 50-150 мг/сут.

Анемия хронического воспаления – более интенсивно проводить лечение БПВП, назначить ГК (по 0,5-1,0 мг/кг в сут), при неэффективности – эпоэтин бета (эритропоэтин*).

Проводить гемотрансфузию не рекомендуют за исключением случаев очень тяжёлой анемии, ассоциированной с кардиоваскулярным риском. Эффективность эпоэтина бета (эритропоэтина*) не доказана. Его рекомендуют применять только перед хирургическими операциями (при необходимости).

Лечение амилоидоза. Есть данные об определённой клинической эффективности циклофосфамида, хлорамбуцила, ГК и особенно инфликсимаба.

Лечение инфекционных осложнений. Для РА характерно увеличение риска развития инфекционных осложнений с локализацией в костях, суставах, дыхательной системе и мягких тканях. Кроме того, многие препараты, применяемые для лечения заболевания (НПВП, БПВП и особенно ГК), могут увеличивать риск развития инфекционных осложнений. Это диктует необходимость тщательного мониторинга и активного раннего лечения инфекционных осложнений.

Факторами риска развития инфекций при РА считают:

- пожилой возраст;
- внесуставные проявления;
- лейкопению;
- коморбидные заболевания, включая хронические заболевания лёгких и сахарный диабет;
- лечение ГК.

Пациенты с РА очень подвержены развитию септического артрита. К особенностям септического артрита при ревматоидном можно отнести поражение нескольких суставов и атипичное течение у больных, получающих ГК.

Лечение кардиоваскулярных осложнений. У пациентов с РА (включая недифференцированный артрит) выше риск развития кардиоваскулярных заболеваний (острого ИМ, инсульта), поэтому они должны пройти обследование для оценки риска возникновения данной патологии.

Лечение остеопороза. Остеопороз – частое осложнение РА. Остеопороз может быть связан как с воспалительной активностью самого заболевания и нарушением физической активности, так и с лечением, в первую очередь ГК. Профилактику остеопороза необходимо проводить у следующих категорий пациентов:

- получающих ГК;

- с нетравматическими переломами костей скелета в анамнезе;
- старше 65 лет.

У пациентов, имеющих факторы риска развития остеопороза и получающих ГК, ежегодно необходимо проводить определение МПК.

Основными препаратами для профилактики и лечения остеопороза, в том числе глюкокортикоидного, считают бисфосфонаты. При непереносимости бисфосфонатов можно применять стронция ранелат. Кальцитонин (по 200 МЕ/сут.) показан при выраженных болях, связанных с компрессионными переломами позвонков. Всем пациентам назначают комбинированную терапию препаратами кальция (по 1,5 мг/сут.) и колекальциферола (витамина Д*) (по 800 МЕ/сут.).

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение считают основным методом коррекции функциональных нарушений на поздней стадии болезни. Применение на ранней стадии РА в подавляющем большинстве случаев нецелесообразно ввиду широких возможностей лекарственной терапии. В развернутой стадии болезни необходимость применения хирургического лечения определяют индивидуально при установлении показаний.

Показания к операции.

• Сдавление нерва вследствие синовита или теносиновита.

• Угрожающий или совершившийся разрыв сухожилия.

• Атланто-аксиальный подвывих, сопровождающийся появлением неврологической симптоматики.

• Деформации, затрудняющие выполнение простейших повседневных действий.

• Тяжёлые анкилозы или дислокации нижней челюсти.

• Возникновение бурситов, нарушающих работоспособность пациента, а также ревматических узелков, имеющих тенденцию к изъязвлению.

Таблица 6 - Рекомендации по использованию лекарственных препаратов при планировании хирургического лечения

Лекарственное средство	**Рекомендации**
Ацетилсалициловая кислота	Отменить за 7-10 сут. до операции из-за риска возникновения кровотечений
Неселективные НПВП	Отменить за 1-4 сут. (в зависимости от T_{17} препарата) из-за риска возникновения кровотечений
Селективные НПВП	Можно не отменять (риск возникновения кровотечения отсутствует)
ГК	Отмечают риск развития недостаточности надпочечников. «Небольшая» хирургическая операция: 25 мг гидрокортизона или 5 мг метилпреднизолона внутривенно в день операции. «Средняя» хирургическая операция: 50-75 мг гидрокортизона или 10-15 мг метилпреднизолона внутривенно в день операции, затем быстрая отмена в течение 1-2 дней до обычной дозы. «Большая» хирургическая операция: 100-150 мг гидрокортизона или 20-30 мг метилпреднизолона внутривенно в день процедуры, затем быстрая отмена в течение 1-2 дней до обычной дозы. Критическое состоя-

	ние: 50 мг гидрокортизона внутривенно каждые 6 ч.
Метотрексат	Отменить у пациентов пожилого возраста, больных с почечной недостаточностью, неконтролируемым сахарным диабетом, тяжелым поражением печени и лёгких, принимающим ГК в дозе более 10 мг/сут., после операции продолжить приём в прежней дозе через 2 нед. В остальных случаях продолжить приём
Лефлуномид	Отменить за 2 нед. до операции, возобновить приём через 3 сут. после операции
Сульфасалазин и азатиоприн	Отменить за 1 сут. до операции, возобновить приём через 3 сут. после операции
Гидроксихлорохин	Можно не отменять
Ингибиторы ФНО-а	Отменить за 1 нед. до операции и возобновить приём через 1-2 нед. после операции
Ритуксимаб	Нет данных. С учётом риска развития инфекций на фоне лимфопении вопрос о возможности сочетания приёма препарата и хирургического лечения необходимо решать на индивидуальной основе

Относительные показания к операции.

• Резистентные к лекарственной терапии синовиты, теносиновиты или бурситы.

• Выраженные боли в суставах.

• Значительное ограничение движений в суставе.

• Тяжёлая деформация суставов.

Эндопротезирование – основной метод лечения при деформациях тазобедренного и коленного суставов, а также суставов пальцев кисти. Применяют также синовэктомию (в последнее время проводят преимущественно в мелких суставах) и теносиновэктомию. Артроскопическая синовэктомия получает всё большее распространение, однако её отдалённые результаты ещё не изучены. Выполняют резекции костей, артропластику (применяют в основном на суставах стоп). Артродез может быть методом выбора при тяжёлой деформации голеностопного, плюснефалангового I и лучезапястного суставов.

Примерные сроки нетрудоспособности

Временная нетрудоспособность может наступать при РА с умеренной и высокой активностью и сохраняться на период развития клинического эффекта от медикаментозного лечения. Пациенты теряют трудоспособность и выходят на инвалидность из-за нарушения функций суставов в течение первых 5 лет болезни в 50% случаев. При длительности болезни более 15 лет инвалидами групп I и II признают 80% пациентов. Раннее активное лечение РА, включающее применение биологических агентов, позволяет существенно сократить сроки временной нетрудоспособности и количество инвалидизированных пациентов.

ПРОГНОЗ

В конце XX в. в среднем около половины пациентов теряли трудоспособность в течение первых 10 лет, к 15-му году болезни примерно 80% пациентов становились инвалидами групп I и II. У больных РА наблюдали уменьшение продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией на 5-10 лет. Самыми распространёнными причинами смерти были кардиоваскулярные заболевания (инсульт, острый ИМ), возникновение которых связывают с интенсивным развитием атеросклероза и склонностью к

тромбозам вследствие хронического иммунного воспаления. Нередко наблюдали летальные исходы по причине вторичного амилоидоза, сопутствующих инфекций (пневмонии, нагноения мягких тканей и др.).

Современное активное лечение, особенно на ранней стадии РА, позволяет существенно улучшить результаты по сохранению трудоспособности, достичь клинической ремиссии у 40-50 % пациентов, довести ожидаемую продолжительность жизни до популяционного уровня.

Информация для пациента. РА – аутоиммунное РЗ. Для него характерно развитие эрозивного артрита и системное поражение внутренних органов. Симптомы РА обычно бывают стойкими и в отсутствие лечения неуклонно прогрессируют.

Медикаментозную терапию считают основным методом лечения РА. Это единственный способ, позволяющий затормозить развитие воспалительного процесса и сохранить подвижность в суставах. Другие методы лечения: физиотерапия, диета, ЛФК имеют вспомогательное значение и не способны оказать существенное влияние на течение болезни.

В основе лечения РА лежит применение БПВП. К ним относят большое число разнообразных по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственных средств, таких как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и т.д. Их объединяет способность в большей или меньшей степени и за счёт различных механизмов подавлять воспаление и (или) патологическую активацию иммунной системы. Новым методом лечения РА считают применение так называемых биологических агентов. Биологические агенты (не путать с биологически активными добавками!) – это белковые молекулы, избирательно воздействующие на отдельные вещества или группы клеток, участвующие в процессе хронического воспаления. К биологическим препаратам относят инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб.

Лечение РА обычно начинают с назначения метотрексата или лефлуномида. Биологические агенты (инфликсимаб, адалимумаб и ритуксимаб), как правило, добавляют к этим препаратам при недостаточной эффективности монотерапии. Быстрый противовоспалительный эффект могут давать ГК. НПВП представляют собой важный компонент лечения РА, поскольку могут уменьшить боль и скованность в суставах. Наиболее часто применяют диклофенак, нимесулид, мелоксикам, кетопрофен, целекоксиб.

Медикаментозное лечение РА может давать очень хорошие результаты, но требует тщательного контроля. Контроль должен проводить квалифицированный специалист-ревматолог и сам пациент. Пациенту необходимо посещать врача не реже чем 1 раз в 3 мес. в начале лечения. Помимо осмотра, назначают анализы крови, ежегодно проводят рентгенологическое исследование суставов для оценки течения заболевания. Следует помнить об ограничениях, связанных с лечением. На фоне терапии метотрексатом и лефлуномидом не рекомендуют приём алкоголя. Целесообразно избегать контактов с инфекционными больными. Применение большинства противовоспалительных средств требует предохранения от беременности (она возможна после отмены лечения).

РАЗДЕЛ II. **СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ**

2.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Системная склеродермия – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (лёгкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз. ССД относят к группе склеродермических болезней, которая также включает ограниченную (очаговую) склеродермию, диффузный эозинофильный фасцит, склередему Бушке, мультифокальный фиброз, индуцированные формы склеродермии и псевдосклеродермические синдромы.

КОД ПО МКБ-10

M34 Системный склероз. M34.0 Прогрессирующий системный склероз. M34.1 Синдром CREST (см. ниже).

M34.2 Системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями. M34.8 Другие формы системного склероза. M34.9 Системный склероз неуточнённый.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Случаи ССД регистрируют во всех регионах мира, однако распространённость заболевания в различных географических зонах и этнических группах неодинакова. Первичная заболеваемость колеблется от 3,7 до 20,0 на 1 млн населения в год. Распространённость в среднем составляет 240-290 на 1 млн населения; наибольшая частота ССД (в 20 раз выше, чем в популяции в целом) выявлена в племени *Choctaw* (Оклахома). Лица негроидной расы подвержены заболеванию больше, чем представители европеоидной. ССД поражает в основном женщин (соотношение женщин и мужчин – 7:1). Заболевают преимущественно лица 30-50 лет, хотя начало заболевания возможно в любом возрасте (по данным литературы, от 10 мес. до 80 лет). Встречаются, хоть и не часто, семейные случаи ССД, включая близнецов, родственников первой и второй степени родства. О наследственной предрасположенности к заболеванию свидетельствует и более высокая распространённость других болезней соединительной ткани, а также иммунных и хромосомные аномалий среди родственников больных ССД.

В последние десятилетия наблюдают значительное увеличение заболеваний склеродермической группы. Отмечена связь с воздействием факторов внешней среды, в том числе токсичных химических веществ: силиция, хлорвинила, органических растворителей, а также отдельных лекарств, пищевых добавок, содержащих триптофан, и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от распространённости поражения кожи (индурация) и основного симптомокомплекса выделяют клинические формы ССД. Кроме того, в отечественную классификацию включены варианты течения и стадии развития ССД.

Клинические формы

• Диффузная форма:

- генерализованное поражение кожи конечностей, лица и туловища в течение одного года; синдром Рейно (одновременно или после поражения кожи);

- раннее развитие висцеральной патологии (интерстициальное поражение лёгких, поражения ЖКТ, миокарда, почек);

- значительная редукция капилляров ногтевого ложа с формированием авас-кулярных участков (по данным капилляроскопии ногтевого ложа);

- выявление антител к топоизомеразе-1 (Scl-70).

• **Лимитированная форма:**

- длительный период изолированного синдрома Рейно;

- поражение кожи ограничено областью лица, кистей и стоп;

- позднее развитие лёгочной гипертензии, поражения пищеварительного тракта, телеангиэктазий, кальциноза (CREST-синдром);

- расширение капилляров ногтевого ложа без выраженных аваскулярных участков;

- выявление антицентромерных антител.

• **Перекрёстная форма** (overlap-syndrome). Характерно сочетание клинических признаков ССД и ещё одного или нескольких системных заболеваний соединительной ткани.

• **Висцеральная форма:**

- отсутствие уплотнения кожи;

- синдром Рейно;

- признаки лёгочного фиброза, острой склеродермической почки, поражения сердца и ЖКТ;

- выявление АНА (Scl70, АЦА).

• **Ювенильная склеродермия:**

- начало болезни до 16 лет;

- поражение кожи нередко по типу очаговой или линейной (гемиформа) склеродермии;

- склонность к образованию контрактур, возможны аномалии развития конечностей.

• **Индуцированная склеродермия:** распространённое, чаще диффузное поражение кожи (индурация), иногда в сочетании с сосудистой патологией, развившееся после воздействия химических и других факторов внешней среды.

• **Пресклеродермия:** клинически изолированный синдром Рейно в сочетании с капилляроскопическими и/или иммунологическими нарушениями, свойственными ССД.

Варианты течения

• **Острое быстро прогрессирующее течение.** Характерно развитие генерализованного фиброза кожи (диффузная форма) и внутренних органов (сердце, лёгкие, почки) в первые два года от начала заболевания. Ранее нередко заканчивалось летальным исходом; современная адекватная терапия улучшила прогноз для этой категории больных.

• **Подострое умеренно прогрессирующее течение.** Характерно преобладание клинических и лабораторных признаков иммунного воспаления (плотный отёк кожи, артрит, миозит), нередки overlap-синдромы.

• **Хроническое медленно прогрессирующее течение.** Характерно преобладание сосудистой патологии: в начале заболевания – многолетний синдром Рейно, постепенно развиваются умеренные кожные изменения (лимитированная форма), нарастает выраженность сосудистых ишемических расстройств, висцеральной патологии (поражение пищеварительного тракта, лёгочная гипертензия).

Прогностические различия вариантов течения иллюстрирует 5- и 10-летняя выживаемость, которая при остром течении составляла ранее 4 и 0%, при подостром – 75 и 61%, а при хроническом – 88 и 84% соответственно. В настоящее время при более ранней диагностике и современной терапии прогноз ССД улучшился, но различия в дебюте, основных клинических проявлениях и эволюции сохраняются.

Стадии ССД

• I – начальная – выявляют 1-3 локализации болезни.

• II – стадия генерализации, отражающая системный, полисиндромный характер процесса.

• III – поздняя (терминальная), когда имеется недостаточность одного или нескольких органов (сердце, лёгкие, почки).

Желательно при формулировании диагноза, определении прогноза и выборе адекватной терапии использовать все три параметра классификации ССД.

2.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология ССД изучена недостаточно. Предполагают, что генез ССД многофакторный, сочетающий наследственную предрасположенность к заболеванию с воздействием неблагоприятных экзо- и эндогенных влияний – инфекционных агентов (вирусы и др.), химических веществ, стресса, травмы, охлаждения, эндокринных нарушений и др. В настоящее время расшифрованы некоторые генетические механизмы предрасположенности, что ранее аргументировалось наличием семейных случаев ССД и близких заболеваний, наличием иммунных нарушений у родственников. Выявлены ассоциации ССД с определёнными антигенами и аллелями системы гистосовместимости (HLA), особенно аллелями класса II, варьирующими в разных популяциях (HLA-DR5 и HLA-DR3 – у европейцев и белых американцев, HLA-DR2 – у японцев и представителей племени *Choctaw).* Принципиально важна корреляция иммуногенетических маркёров с иммунологическими (специфические аутоантитела) и клиническими проявлениями ССД (табл. 7).

Таблица 7 - Аутоантитела, генетические маркёры и клиническая картина системной склеродермии

Аутоантитела к антигенам		**Клинические особенности**
Антитопоизомеразные Scl-70 (топоизомераза-1)	DR5(DFI11), 0R3/DRw52, D07	Диффузная ССД, быстро прогрессирующее течение, фиброз лёгких
Антицентромерные (центромеры)	DR1, DR11, DR4, DQB1	Лимитированная ССД, медленно прогрессирующее течение
Анти-PM-Scl	DR3/DRW52	Лёгочная гипертензия, overlap ССД-полимиозит/дерматомиозит, подострое течение, поражение мышц

Среди инфекционных факторов обсуждают возможную роль ретровирусов и цитомегаловируса, активацию латентных вирусов, наличие механизмов молекулярной мимикрии и др.

В последние годы особое внимание обращено на триггерное действие химических агентов (промышленных, бытовых, алиментарных), наиболее наглядное при индуцированной склеродермии. Наряду с ранее известным воздействием кремния (ССД шахтёров), промышленной пыли и даже эпидемий ССД при использовании токсичного рапсового масла (Испания) и содержащих L-триптофан пищевых добавок выявлена и доказана роль различных органических растворителей, продуктов нефти, хлорвинила, пестицидов, отдельных лекарств (блеомицин и др.), силиконовых имплантатов в развитии ССД и близких заболеваний.

Предложена новая теория клеточного микрохимеризма при ССД, рассматривающая патогенез заболевания с позиций трансплантационной биологии (реакция «трансплантат против хозяина»).

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ССД чрезвычайно сложен. В его основе – нарушения иммунитета, микроциркуляции и фиброобразования, взаимодействующие на уровне основных клеточных (иммунокомпетентные клетки-эндотелий-фибробласты-клетки крови) и рецепторно-лигандных систем (молекулы клеточной адгезии, факторы роста, цитокины).

Для ССД характерен широкий спектр разнообразных нарушений клеточного и гуморального иммунитета: наличие Т-клеточной активации и дизрегуляции в системе Th1- и TH_2-клеток, повышение уровня отдельных иммунорегуляторных цитокинов, наличие специфических антинуклеарных и антинуклеолярных антител – антицентромерных, антитопоизомеразных, или анти-Scl-70, и РНК-антител, а также АНЦА, антител к эндотелию, различным компонентам соединительной ткани и др.

Доказаны патогенетическая роль Т-клеточных нарушений, их участие в развитии сосудистой патологии и фиброза при ССД. В ранней стадии заболевания выявляют периваскулярную инфильтрацию дермы с преобладанием $CD4^+$ Т-лимфоцитов, мукоидное набухание стенки сосудов, скопление фибробластов и активированных тучных клеток в периваскулярном пространстве, экспрессию ICAM-1 на эндотелиальных клетках.

Поражение сосудов и нарушение микроциркуляции – важнейшее звено патогенеза и морфогенеза ССД. Характерны признаки активации и деструкции эндотелия, пролиферации гладко-мышечных клеток, утолщение интимы, сужение просвета сосудов микроциркуляторного русла, тромбозы (облитерирующая микроангиопатия). Дисфункция эндотелия – наиболее ранний этап патогенеза ССД, лежащий в основе нарушений эндотелийзависимой регуляции кровотока, вазоспастических реакций (синдром Рейно) и последующих структурных сосудистых изменений, приводящих к тяжёлой тканевой ишемии и гипоксии. О степени поражения эндотелия можно судить по серологическим эндотелиальным маркёрам: характерно повышение уровня антигена фактора фон Виллебранда и растворимых клеточных молекул адгезии (pVCAM-1, Е-селектин и др.), уменьшение содержания ангиотензинпревращающего фермента, что коррелирует с активностью патологического процесса.

Характерное для ССД повышенное коллагено- и фиброобразование занимает центральное место в патогенезе и определяет нозологическую специфику заболевания. Фенотипически устойчивая гиперактивность фибробластов, возможно генетически детерминированная, ведёт к избыточной про-

дукции компонентов межклеточного матрикса, увеличению неофибриллогенеза и генерализованному фиброзу, свойственному ССД. В настоящее время активно исследуют регуляторные механизмы экспрессии матриксных генов, в частности стимулирующую роль трансформирующего фактора роста-В, промотерные функции различных генов коллагена.

2.3. ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ

Клиническая картина ССД полиморфна, отражает системный характер заболевания и варьирует от маломанифестных, относительно благоприятных до генерализованных, быстропрогрессирующих и фатальных форм. Помимо характерного для ССД поражения кожи и опорно-двигательного аппарата, не менее распространена сосудистая и висцеральная патология.

Начальные симптомы

Первые проявления ССД – синдром Рейно, поражение кожи (плотный отёк) и суставов (артралгия/артрит). При лимитированной форме и хроническом течении ССД синдром Рейно может предшествовать другим клиническим проявлениям болезни за несколько месяцев и даже лет (пресклеродерма), постепенно присоединяется поражение кожи кистей и лица, развиваются трофические, ишемические изменения на пальцах рук и ног (изъязвления), умеренно проявляющееся поражение внутренних органов.

Для диффузной ССД характерны острое начало, полисиндромный характер заболевания уже в первые 3-6 мес., быстрое развитие характерной периферической и висцеральной симптоматики, наличие конституциональных признаков болезни (лихорадка, потеря массы тела). Наиболее частый первый признак – диффузное поражение кожи (плотный отёк, индурация, гиперпигментация), реже – синдром Рейно, суставная или висцеральная (например, поражение лёгких) патология. Начало с артрита более характерно для подострого течения и перекрёстной формы *(overlap)* ССД.

Поражение кожи

Кожные покровы поражаются у превалирующего большинства больных, что характерным образом меняет их внешний облик. Это один из главных диагностических признаков. Типичные склеродермические изменения, проходящие стадии плотного отёка, индурации и атрофии, преимущественно локализуются на лице и кистях, нередко сочетаются с сосудистой патологией и трофическими нарушениями (изъязвления, гнойники, деформация ногтей, облысение). Характерна маскообразность лица, первоначально за счёт плотного отёка, а затем индурации и частичной атрофии тканей: отмечаются кисетообразные морщины вокруг рта, уплотнение и натяжение кожи. При ограниченной ССД хронического течения нередки телеангиэктазии, преимущественно на лице, слизистой губ, иногда языка и твёрдого нёба, на груди, спине, конечностях. **Склеродактилия** – уплотнение (плотный отёк и индурация) кожи кистей с нарастающим ограничением движений и развитием контрактур – характерный признак заболевания, позволяющий, наряду с маскообразностью лица, поставить диагноз уже при первом взгляде на больного. Для ранней диагностики необходима ориентация на начальные изменения по типу плотного отёка (особенно изменение пальцев кисти, приобретающих «сосискообразный» вид). При диффузной быстропрогрессирующей ССД развивается практически тотальное поражение кожных покровов, в том чис-

ле кожи туловища и конечностей; характерно преобладание индуративных изменений.

Выраженность уплотнения кожи оценивают пальпаторно методом «кожного счёта» по 4-балльной системе в 17 анатомических участках (лицо, грудь, живот и симметричные отделы конечностей). Градации:

0 – отсутствие изменений;

1 – незначительная плотность кожи (собирается в складку);

2 – плотность кожи умеренная (собирается в складку с трудом);

3 – выраженная плотность кожи (доскообразная).

Сумма выявленных показателей составляет общий «кожный счёт». Метод используют в научных и практических целях – чтобы охарактеризовать кожную патологию и оценить динамику процесса, включая эффективность лечения ССД. «Кожный счёт» нередко коррелирует с висцеральной патологией и может быть прогностическим признаком неблагоприятного исхода.

Нередко при ССД наблюдают очаговую и диффузную гиперпигментацию кожных покровов, наряду с участками депигментации, а также повышенную сухость кожи, явления гиперкератоза и трофические нарушения (изменение ногтей, выпадение волос).

У отдельных больных ССД, чаще при ювенильной форме заболевания, отмечено поражение кожи по типу ограниченной склеродермии.

Нередко наблюдают одновременное поражение слизистых оболочек (атрофия, укорочение уздечки языка и др.). Возможно сочетание ССД с синдромом Шёгрена.

Сосудистые нарушения

Сосудистые нарушения – раннее и частое проявление ССД, отражающее генерализованный характер болезни. Наиболее характерны вазомоторные нарушения в виде вазоспастических кризов (синдром Рейно), сопровождающихся побледнением и/или цианозом и чувством онемения пальцев рук, реже ног. Возникают эти расстройства спонтанно или, чаще, при воздействии холода, волнении. Сохраняя, подобно болезни Рейно, преимущественную локализацию в области пальцев рук, синдром Рейно при ССД имеет тенденцию к распространению на кисти и стопы, иногда на подбородок, кончик носа и языка (цианоз и нарушение артикуляции, подобно синдрому «перемежающейся хромоты»). Прогрессирующие вазоспастические нарушения приводят к тяжёлым ишемическим изменениям с развитием множественных рецидивирующих и длительно не заживающих дигитальных язв и рубчиков («крысиный укус»), в более тяжёлых случаях – некроза и гангрены. Трофические язвы развиваются в области костных выступов, над суставами, иногда в области ушной раковины, лодыжек, пяточной области и др. Выраженность синдрома Рейно оценивают в степенях (табл. 8) или баллах.

Таблица 8 - Оценка выраженности синдрома Рейно

Степень выраженности	**Клинические проявления**
I	Только изменения цвета кожи, субъективных и трофических нарушений нет
II	Во время атаки больной ощущает онемение или покалывание в паль-

	цах, могут быть единичные дигитальные рубцы
III	Выраженные болевые ощущения во время атаки и/или единичные активные изъязвления
IV	Множественные изъязвления или гангрена

Трофические нарушения и гипоксия тканей проявляются и развитием остеолиза ногтевых фаланг, наблюдаемого чаще у больных с выраженным синдромом Рейно.

Поражение опорно-двигательного аппарата

Поражение опорно-двигательного аппарата проявляется поражением мышц и суставов, остеолизом и кальцинозом, что создаёт наряду с поражением кожи и синдромом Рейно характерную для ССД картину периферического симптомокомплекса.

Наиболее частое (а иногда и первое) проявление ССД – поражение суставов в виде полиартралгий, реже полиартрита, утренней скованности и тенденции к развитию сгибательных контрактур, обусловленных в значительной степени поражением периартикулярных тканей. У больных с диффузной ССД над суставами при движении может пальпаторно определяться шум трения сухожилий. У части больных развивается ревматоидоподобный полиартрит, но выраженной деструкции суставов не развивается.

Поражение скелетных мышц чаще проявляется атрофией и умеренным фиброзом (невоспалительная миопатия), значительно реже – воспалительной миопатией с миалгиями.

Возможно поражение костей. Наиболее характерен остеолиз дистальных фаланг, что клинически проявляется характерным укорочением и деформацией пальцев. Реже поражаются отростки лучевых костей и нижней челюсти. Обусловлен остеолиз сосудисто-трофическими нарушениями, возможны изменения и в собственно коллагеновой матрице.

Кальциноз мягких тканей, преимущественно в области пальцев рук и периартикулярно (синдром Тибьержа-Вейссенбаха) – часть CREST-синдрома (сочетание кальциноза, синдрома Рейно, эзофагита, склеродактилии и телеангиэктазии) или лимитированной ССД хронического течения. При поверхностном расположении возможно вскрытие очагов кальциноза с выделением крошковатой (творожистой) массы.

Кальциноз и остеолиз – не ранние признаки заболевания, но особенности каждого из них и их сочетание важны для диагностики и дифференциальной диагностики ССД.

Поражение пищеварительного тракта

При ССД возможно поражение всех отделов пищеварительного тракта, но наиболее распространено и характерно изменение пищевода и кишечника (50-80%).

Склеродермический эзофагит проявляется дисфагией, чувством кома за грудиной, стойкой изжогой, усиливающейся в горизонтальном положении. Рентгенологически выявляют гипотонию (исчезновение перистальтических волн с замедлением прохождения бария), расширение верхних $^2/_3$ пищевода и

сужение в нижнем отделе, иногда грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, эрозии и язвы – следствие гастроэзофагеального рефлюкса. Эрозии и язвы, как и редкие случаи опухолевого поражения пищевода, выявляются и при эндоскопическом исследовании с биопсией. Хронаксиметрия позволяет объективизировать признаки поражения пищевода по времени замедления прохождения бария (в норме в горизонтальном положении больного оно составляет 4-10 с.). Морфологическую основу поражения пищевода составляют распространённый фиброз и атрофия гладкомышечного слоя. У отдельных больных выявляют так называемый пищевод Берретта (метаплазия эпителия дистального отдела пищевода по кишечному типу), увеличивающий риск развития аденокарциномы.

Желудок и двенадцатиперстная кишка также могут быть атоничны и расширены, возможны боли и тяжесть в эпигастральной области, быстро наступающее чувство насыщения вследствие нарушения эвакуации.

Поражение кишечника наблюдается реже, но иногда выходит на первый план в картине заболевания. При преимущественном поражении тонкой кишки характерны абдоминальные боли, диарея, синдром нарушения всасывания, при поражении толстой кишки – выраженный запор вплоть до развития кишечной непроходимости (псевдообструкция). Рентгенологически выявляют замедление перистальтики, изменение рельефа слизистой оболочки, асимметричное расположение петель кишечника с дивертикулообразными выпячиваниями, а также ригидность стенки толстой кишки (при ирригоскопии).

Нередко сочетание ССД (лимитированная форма хронического течения) с первичным билиарным циррозом печени.

Поражение дыхательной системы

Поражение лёгких наблюдают более чем у 70% больных. В последние десятилетия оно выходит на первый план среди причин смерти при ССД. Характерны два типа поражения лёгких.

• Интерстициальное заболевание лёгких – фиброзирующий альвеолит и диффузный пневмосклероз, преимущественно в базальных отделах лёгких.

• Лёгочная гипертензия – изолированная или в сочетании с базальным пневмофиброзом.

Первый тип поражения с преобладанием фиброза свойствен диффузной ССД быстропрогрессирующего течения (развивается в первые годы болезни), второй тип чаще выявляют при лимитированной форме с длительным хроническим течением и преобладанием сосудистой патологии. Клинические проявления интерстициального заболевания лёгких неспецифичны и включают одышку, сухой кашель, быструю утомляемость. При аускультации выслушивают двустороннюю крепитацию в заднебазальных отделах лёгких. Характерно нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу.

Рентгенологически при интерстициальном заболевании лёгких выявляют характерное усиление и деформацию лёгочного рисунка в нижних отделах (диффузный пневмосклероз). Более детальную характеристику поражения лёгких даёт КТ высокого разрешения: наряду с картиной «сотового лёгкого» (конечный этап патологического процесса) возможно выявление более раннего симптома «матового стекла» – неравномерное «стекловидное» затемнение лёгочной ткани вследствие активного альвеолита.

Бронхоальвеолярный лаваж и открытая биопсия лёгких позволяют уточнить характер и активность патологического процесса. На прогрессирование лёгочного фиброза указывают усиление одышки, уменьшение форсированной жизненной ёмкости лёгких и диффузионной способности лёгких для CO_2 в течение последующих 6-12 мес., распространение изменений типа «матового стекла» и «сотового лёгкого» (при КТ высокого разрешения). При длительности заболевания от 2 до 10 лет постепенно развивается лёгочная недостаточность, у части больных – вторичная лёгочная гипертензия. Интерстициальное заболевание лёгких нередко сочетается с признаками облитерирующего бронхиолита. Возможно развитие бронхоэктазов, эмфиземы, перифокальной пневмонии, реже – разрыв субплевральных кист с пневмотораксом, абсцедирование, рак лёгких на фоне склеродермического пневмосклероза. Факторы риска интерстициального заболевания лёгких – диффузная форма ССД, наличие антител к топоизомеразе-1 (Scl-70). Риск развития рака лёгкого у больных ССД выше в 3-5 раз по сравнению с аналогичными возрастными группами в популяции.

Часто выявляют признаки адгезивного плеврита (спайки), редко небольшой выпот в плевральной полости.

Лёгочная гипертензия встречается у 10-40% больных, развивается чаще через 10 и более лет от начала заболевания. Характерно повышение давления в лёгочной артерии выше 25 мм рт.ст. в покое или 30 мм рт.ст. при физических нагрузках. Основной клинический признак – прогрессирующая одышка; аускультативный признак – акцент и раздвоение II тона на лёгочной артерии и трёхстворчатом клапане, более отчётливые на высоте вдоха. Предвестник лёгочной гипертензии – изолированное уменьшение диффузионной способности лёгких для окиси углерода. Диагностируют заболевание с помощью ЭхоКГ и катетеризации правых отделов сердца. В основе лёгочной гипертензии лежат нарушение газообмена, вазоспазм и утолщение стенки лёгочных артериол. Осложнения тяжёлой лёгочной гипертензии: развитие лёгочного сердца и правожелудочковой недостаточности, тромбоз лёгочных сосудов (нередкая причина летального исхода).

Поражение сердца

Поражение сердца – одна из частых (от 16 до 90%) и неблагоприятных локализаций патологического процесса; занимает первое место среди причин внезапной смерти больных ССД. В основе кардиальной патологии лежат свойственные заболеванию фиброз, поражение мелких сосудов и нарушения микроциркуляции, приводящие к ишемии миокарда при интактности основных коронарных артерий.

Симптомы – чувство дискомфорта или длительные тупые боли в области сердца, сердцебиение и аритмии, одышка в покое или при нагрузках. Иногда поражение сердца при ССД протекает бессимптомно и выявляется только при инструментальном обследовании (увеличение размеров сердца, наличие зон гипокинезии при ЭхоКГ, инфарктоподобные изменения на ЭКГ). Суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, сцинтиграфия миокарда и другие исследования способствуют ранней диагностике поражения сердца, выявлению неблагоприятных форм электрической нестабильности миокарда, скрытой сердечной недостаточности, дефектов перфузии.

Фиброз миокарда желудочков – характерный признак склеродермического поражения сердца, причина систолической и диастолической дисфункции левого желудочка.

Аритмии и нарушения проводимости выявляются у 70% больных, могут быть причиной внезапной смерти. Частые нарушения ритма – суправентрикулярная тахикардия, политопные и групповые экстрасистолы. Выраженность аритмий коррелирует с тяжестью поражения сердца и существенно ухудшает прогноз. Нарушения проводимости проявляются удлинением интервала P-Q, дефектами внутрижелудочковой проводимости и блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Возможно, поражение эндокарда и клапанов сердца с формированием относительно доброкачественного склеродермического порока (чаще митрального); декомпенсация развивается редко.

Перикардит (адгезивный, реже экссудативный) обычно протекает бессимптомно и выявляется преимущественно при ЭхоКГ. В редких случаях наблюдается значительный выпот в перикард, что может привести к тампонаде сердца.

Сердечная недостаточность развивается редко, но в случае появления отличается резистентностью к терапии и неблагоприятным прогнозом.

Поражение почек

Поражение почек, выявляемое у 10-20% больных, варьирует от острых фатальных до хронических латентных форм. Функциональные и морфологические исследования повышают частоту выявления патологии почек. Для острой нефропатии (склеродермический почечный криз) характерны быстропрогрессирующая почечная недостаточность, злокачественная (гиперренинова) АГ (однако у 10% больных АД остаётся нормальным), нарастающая протеинурия, олиго- и анурия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения (менее 100 тыс. в 1 мкл), энцефало- и ретинопатия.

Особенность склеродермического почечного криза – внезапное начало и отсутствие предвестников. Риск развития склеродермического почечного криза наибольший при диффузной ССД в первые 2-5 лет заболевания. В основе патологии – поражение интерлобулярных и малых кортикальных артёриол с развитием ишемических некрозов. У отдельных больных возможно развитие прогрессирующего АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита. Нередко наблюдают поражение почек по типу хронической латентной нефропатии, протекающей субклинически (преимущественно функциональные нарушения) или с умеренной лабораторной и клинической симптоматикой. Морфологически, помимо сосудистой патологии и поражения клубочков, выявляют умеренные изменения канальцев и стромы. Пятнадцатилетняя выживаемость больных ССД без поражения почек составляет 72%, при наличии поражения почек – 13%, причём при острой нефропатии лишь 23% больных живут более 5 лет. В настоящее время острая склеродермическая нефропатия развивается реже (возможно, благодаря протективному эффекту современной фармакотерапии).

Поражение нервной и эндокринной системы

Неврологическая и эндокринная симптоматика также в значительной степени связана с сосудистыми и фиброзными изменениями соответствующих структур. Возможны тригеминальная сенсорная невропатия, чаще в

рамках полиневритического синдрома, тиреоидит с развитием гипотиреоза, у отдельных больных – импотенция.

Общие проявления

Наиболее характерна значительная потеря массы тела, наблюдаемая в период генерализации или быстрого прогрессирования болезни. Лихорадочная реакция обычно мало выражена (субфебрилитет).

2.4. ДИАГНОСТИКА, КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ССД основан главным образом на характерных клинических проявлениях, варьирующих в зависимости от клинической формы, течения и преобладающей патологии. Для их выявления важную роль играют данные анамнеза, физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований.

Анамнез

При опросе больного необходимо обратить внимание на следующие характерные проявления болезни: синдром Рейно, уплотнение кожи, дигитальные язвы, наличие дисфагии и признаков желудочно-пищеводного рефлюкса, одышку при обычной для больного нагрузке, боли в груди, перебои в работе сердца, сильные головные боли. Общие симптомы: слабость, быстрая утомляемость, субфебрилитет, потеря массы тела – наблюдаются преимущественно при диффузной ССД, чаще в дебюте болезни. Необходимо уточнить семейный анамнез и предшествовавшие инфекции, травмы, стрессы, воздействие химических веществ и др.

Физикальное обследование

Физикальное обследование позволяет уточнить наличие, характер и степень выраженности основных клинических проявлений ССД и включает оценку следующих параметров: масса тела, выраженность уплотнения кожи («кожный счёт»), наличие синдрома Рейно, дигитальных рубчиков, изъязвлений, гангрены, артрита, теносиновита, шума трения сухожилий, карпального синдрома, уменьшение дистанции «III палец-ладонь», наличие и локализация контрактур, наличие проксимальной мышечной слабости, дисфагии, хрипов в лёгких, шума трения перикарда, нарушений ритма, АГ. Изучение статуса больного в сочетании с лабораторными и инструментальными исследованиями позволяет не только диагностировать ССД, но и выявить особенности клинической картины и течения заболевания, что определяет дальнейшую терапевтическую тактику.

Лабораторные исследования

Приблизительно у половины больных обнаруживают гипохромную анемию, умеренное повышение СОЭ, снижение гематокрита. Для поражения почек характерен мочевой синдром, выраженность которого варьирует в зависимости от клинической формы. Биохимическое исследование крови позволяет оценить состояние и функцию внутренних органов, страдающих при ССД.

Иммунологические исследования включают определение АНФ (выявляется у 95% больных ССД, обычно в среднем и умеренном титре). Важное значение имеет определение так называемых склеродермоспецифических аутоантител: антитела к топоизомеразе-1 (анти-Scl-70), характерных для диффузной ССД; их наличие в сочетании с носительством HLA-DR3/DRw52 в 17 раз увеличивает риск развития лёгочного фиброза. Титр антител коррелирует с распространённостью поражения кожи и активностью болезни. Обнаружение антител Scl-70 у больных с изолированным синдромом Рейно ассоциировано с

последующим развитием развёрнутой клинической картины ССД. Антицентромерные антитела обнаруживают у 30% больных ССД, чаще при лимитированной форме (60-70 %). Кроме того, антицентромерные антитела выявляют у 12% больных первичным билиарным циррозом (половина из которых имеют признаки ССД), очень редко – при хроническом активном гепатите и первичной лёгочной гипертензии. Антицентромерные антитела рассматривают как предвестник развития ССД при изолированном феномене Рейно. Антитела к РНК-полимеразе III можно обнаружить у 20-25 % больных, преимущественно с диффузной формой ССД и поражением почек, ассоциированы они с неблагоприятным прогнозом. Помимо перечисленных аутоантител, при ССД с меньшей частотой выявляют другие антинуклеолярные антитела: антитела к Pm-Scl у 3-5 % больных ССД в сочетании с полимиозитом (ССД-полимиозит перекрёстный синдром); антитела к Ш-рибонуклеопротеину у 5% больных, ассоциированные с диффузной формой болезни, первичной лёгочной гипертензией, поражением скелетных мышц; антитела к Ш-рибонуклеопротеину у 6% больных ССД, ассоциированные с ССД-СКВ перекрёстным синдромом, артритами, изолированной лёгочной гипертензией и ранним дебютом болезни. РФ обнаруживают у 45% больных, чаще при сочетании с синдромом Шёгрена и РА.

Инструментальные исследования

Капилляроскопия ногтевого ложа выявляет характерные для ССД изменения (дилатация и редукция капилляров), обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

Чтобы своевременно выявлять и оценивать степень поражения внутренних органов, необходимо проводить соответствующие инструментальные исследования (табл. 9).

Таблица 9 - Специальные исследования внутренних органов при системной склеродермии

Исследуемый орган	**Вид поражения**	**Диагностические исследования**
Пищевод	Гипотония	Манометрия/рентгенография
	Рефлюкс-эзофагит	Эндоскопия/pH-метрия
	Стриктура	Рентгенография/эндоскопия
Желудок	Парез	Сцинтиграфия
	НПВП-индуцированная язва	Эндоскопия
Тонкая кишка	Гипотония	Рвнтгеноконтрастное исследование
	Избыточный рост микрофлоры	Дыхательный водородный тест
	Псевдообструкция, НПВП-индуцированная язва, пневматоз	Обзорная рентгенография
Толстая кишка	Гипотонии	Бариевая клизма
	Псевдодивертикулы, псевдообструкция	Обзорная рентгенография
Аноректальный отдел	Поражение сфинктера	Манометрия
Лёгкие	Интерстициальный фиброз	Рентгенография, КТ высокого разрешения, ФВД, сцинтиграфия, ДСсо, ТБЛ
	Лёгочная гипертензия	Допплер-ЭхоКГ, ЭКГ, ДСсо, рентгенография, КПЖ
Сердце	Аритмии, очаговый фиброз	ЭКГ, мониторирование ЭКГ по Холтеру,

	миокарда	
	дисфункция миокарда, перикардит	ЭхоКГ, сцинтиграфия, рентгенография
Почки	Склеродермический почечный криз	Суточное мониторирование АД, анализ мочи,
		определение креатинина, электролитов, ренина в крови, проба Реберга,
		ОАК (гемоглобин, шизоциты, тромбоциты, офтальмоскопия, биопсия почки

Примечания. $ДС_{co}$ – диффузионная способность лёгких для оксида углерода (СО); КПЖ – катетеризация правого желудочка; ОАК – общий анализ крови; ТБЛ – торакоскопическая биопсия лёгких; ФВД – функция внешнего дыхания.

Морфологические исследования: биопсия различных тканей (кожа, мышцы, синовия, фасции) и органов (пищевод, лёгкие, почки и др.) позволяют уточнить характер патологии и оказывают существенную помощь в диагностике и дифференциальной диагностике ССД. Однако решающей в постановке диагноза остаётся клиническая симптоматика заболевания.

При анализе результатов клинико-лабораторного обследования больного следует учитывать основные (характерные только для ССД) диагностические и дополнительные (свойственные как ССД, так и ряду других заболеваний) признаки.

Диагностические признаки ССД

• Основные:

- склеродермическое поражение кожи;
- синдром Рейно, дигитальные язвочки/рубчики;

• суставно-мышечные проявления;

- остеолиз;
- кальциноз;
- базальный пневмофиброз;
- кардиосклероз с нарушением ритма и проводимости;
- склеродермическое поражение пищеварительного тракта;
- острая склеродермическая нефропатия;
- наличие специфических АНА (анти-Sc1-70 и антицентромерные антитела);
- капилляроскопические признаки (по данным широкопольной капилляроскопии).

• Дополнительные:

- гиперпигментация кожи, телеангиэктазии, трофические нарушения;
- артралгии, миалгии, полимиозит;
- полисерозит (чаще адгезивный);
- полиневрит, тригеминит;
- потеря массы тела (более 10 кг);
- увеличение СОЭ (более 20 мм/ч);
- гипергаммаглобулинемия (более 23%);
- наличие антител к ДНК или АНФ, РФ.

Американской коллегией ревматологов предложены следующие классификационные критерии ССД.

• «Большой» критерий.

- Проксимальная склеродермия: симметричное утолщение и индурация кожи пальцев, распространяющиеся проксимально от пястно-фаланговых и плюс-нефаланговых суставов. Изменения могут затрагивать лицо, шею, грудную клетку, живот.

• «Малые» критерии.

- Склеродактилия: перечисленные выше кожные изменения, ограниченные пальцами.

- Дигитальные рубчики – участки западения кожи на кончиках пальцев или потеря вещества подушечек пальцев.

- Двусторонний базальный пневмофиброз: сетчатые или линейно-узловые тени, наиболее выраженные в базальных участках лёгких при стандартном рентгенологическом обследовании; могут быть проявления по типу «сотового лёгкого».

Для постановки диагноза ССД необходим «большой» критерий или 2 «малых» критерия. Чувствительность – 97%, специфичность – 98%. Критерии пригодны для выявления выраженной ССД, но не охватывают всех клинических форм заболевания, в том числе раннюю лимитированную, перекрёстную и висцеральную ССД.

Для оценки активности ССД в настоящее время используют индексы (табл. 10), разработанные Европейской группой по изучению ССД. Баллы суммируют; максимально возможный балл – 10, при показателе активности 3 балла и более заболевание расценивают как активное, менее 3 – как неактивное.

Таблица 10 - Оценка активности ССД (предварительные критерии).

Параметр	Балл	Характеристика
Кожный счёт >14	1	Используется модифицированный кожный счёт, оцениваемый в баллах от 0 до 3 в 17 областях тела
Склередема	0,5	Утолщение мягких тканей, преимущественно на пальцах, за счёт индурации кожи
Кожа	2	Ухудшение кожных проявлений за последний месяц, со слов пациента
Дигитальные некрозы	0,5	Активные дигитальные язвы или некрозы
Сосуды	0,5	Ухудшение сосудистых проявлений в течение последнего месяца, со слов пациента
Артриты	0,5	Симметричная припухлость суставов
Снижение ДСсо	0,5	$ДС_{C0}$ <80% от нормального уровня
Сердце/лёгкие	2	Ухудшение сердечно-лёгочных проявлений за последний месяц, со слов пациента
СОЭ >30	1,5	Определённое по методу Вестергрена
Гипокомплементемия	1	Снижение уровня С3- или С4-компонентов комплемента

Примечание. $ДС_{co}$ – диффузионная способность лёгких для оксида углерода.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ССД проводится с другими заболеваниями склеродермической группы: при большинстве из них отсутствуют синдром Рейно и поражение внутренних органов.

• **Ограниченная склеродермия** – очаговое (бляшечное) и линейное (гемиформа по типу «удара саблей») поражение кожи и подлежащих тканей.

• **Диффузный эозинофильный фасциит** – индурация тканей начинается с предплечий и/или голеней с возможным распространением на проксимальные отделы конечностей и туловище; пальцы кистей и лицо остаются интактными. Характерны поражение кожи по типу «апельсиновой корки», сгибательные контрактуры, эозинофилия, гипергаммаглобулинемия и повышение СОЭ. Примерно в $У_3$ случаев прослеживается связь с предшествовавшей чрезмерной физической нагрузкой или травмой. Возможно развитие апластической анемии.

• **Склередема Бушке** – выраженная индурация в области лица, шеи, плечевого пояса. Часто связана с предшествовавшей инфекцией верхних дыхательных путей.

• **Мультифокальный фиброз.** Основные локализации: ретроперитонеальный, интраперитонеальный и медиастинальный фиброз; реже наблюдают очаги фиброза в лёгких, глазнице (псевдоопухоль глазницы), щитовидной железе (тиреоидит Риделя) и др. К малым формам относят также контрактуры Дюпюитрена и келоид. Нередко сочетание двух и более локализаций процесса.

• **Опухоль, ассоциированная (паранеопластическая) склеродермия** – вариант паранеопластического синдрома. Характерны преимущественное развитие фиброза в периартикулярных тканях, контрактуры. Возможны преобладание периферической симптоматики и резистентность к лечению.

• **Псевдосклеродермия** – изменения кожи, наблюдаемые при врождённых или приобретённых нарушениях метаболизма: порфирия, фенилкетонурия, амилоидоз, синдромы Вернера и Ротмунда; диабетическая псевдосклеродермия, склеромикседема и др.

- Порфирия, фенилкетонурия, гликогенозы и мукополисахаридоз могут сопровождаться развитием склеродермоподобного поражения кожи, подлежащих тканей, мышц, стойкими контрактурами, однако в отличие от ССД отсутствуют синдром Рейно, характерная висцеральная патология, иммунные нарушения, а при биопсии выявляют морфологические особенности, свойственные каждой из нозологии.

- **Синдром Вернера** (прогерия взрослых, дефект гена ламина) проявляется склеродермоподобными изменениями кожи (особенно конечностей) и скелетных мышц, развитием катаракты, гипогенитализма, преждевременного артериосклероза, инсулярной недостаточности, повышенным риском развития остеосаркомы. Наблюдают чаще у мужчин в возрасте 20-30 лет.

- **Синдром Ротмунда-Томсона** (атрофическая пойкилодермия). Характерны пойкилодермия лица и конечностей, двусторонняя катаракта, дистрофия волос, ногтей и зубов, гипогонадизм, нарушения эндохондрального окостенения, артериосклероз и карликовость, гиперпигментация кожи, телеангиэктазии, атрофический дерматоз, анемия; повышение риска развития остеогенной саркомы. Синоним – дистрофия Ротмунда.

- Диабетическая псевдосклеродермия проявляется индуративными изменениями кожи и подлежащих тканей, развивается чаще при длительном и тяжёлом инсулинзависимом диабете. Иллюстрирует роль метаболических эндокринных нарушений в развитии склеродермоподобной патологии.

- Склеромикседема характеризуется уплотнением кожи и папулёзными высыпаниями в области головы, шеи, рук и верхних отделов туловища; сочетается с моноклональной гаммапатией (IgG_x), иногда с полимиозитом, множественной миеломой, амилоидозом.

• Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации стволовых клеток может проявляться склеродермоподобным поражением кожи (очаговое или генерализованное) и наличием аутоантител, чаще антинуклеолярных и антимитохондриальных. Описаны случаи обострения ССД после гемотрансфузии.

• Индуцированная склеродермия может возникнуть под воздействием химических агентов, отдельных лекарств, пищевых добавок и др. Возможны кожная, сосудистая и висцеральная патология, неотличимые от ССД (в связи с этим индуцированная склеродермия включена в классификацию).

• Изолированный синдром Рейно определяет необходимость дифференциальной диагностики ССД с другими системными заболеваниями соединительной ткани: СЗСТ, антисинтетазным синдромом в рамках полимиозита и дерматомиозита. При дифференциальной диагностике вторичного и первичного синдрома Рейно следует учитывать, что последний чаще развивается в молодом возрасте, проявляется преимущественно распространёнными цианозом и гиперемией, нередко сочетается с гипергидрозом (вегетативная дисфункция) и обычно не сопровождается развитием ишемических осложнений.

Пример формулировки диагноза

При формулировке диагноза необходимо указать:

♦ основной диагноз;

♦ клиническую форму;

♦ вариант течения;

♦ форму поражения внутренних органов.

Пример. ССД, диффузная форма, быстропрогрессирующее течение. Плот-ный отёк/индурация кожи (указать локализацию), синдром Рейно, фиброзирующий альвеолит, поражение миокарда с нарушениями ритма и проводимости.

2.5. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Цели лечения

• Коррекция сосудистых нарушений и профилактика их осложнений.

• Замедление прогрессирования фиброза.

• Профилактика и лечение поражений внутренних органов.

• Улучшение качества жизни.

• Увеличение продолжительности жизни.

Показания к госпитализации

• Уточнение диагноза и подбор лечения.

• Впервые выявленная ССД, особенно ранняя стадия диффузной формы.

• Прогрессирующий синдром Рейно, рецидивирующие язвенные поражения кожи и гангрена пальцев кистей и стоп.

• Прогрессирующее поражение лёгких (фиброзирующий альвеолит, лёгочная гипертензия), сердца (неконтролируемая аритмия, сердечная недостаточность, экссудативный перикардит), ЖКТ (атония желудка, синдром мальабсорбции, псевдоилеус, кровотечение).

• Появление признаков склеродермического почечного криза (злокачественная гипертония, нарушение функции почек).

• Выраженная анемия.

Немедикаментозное лечение

Больным ССД необходимо соблюдать определённый режим, избегать психоэмоциональных нагрузок, длительного воздействия холода и вибрации, уменьшить пребывание на солнце. Для уменьшения частоты и интенсивности приступов вазоспазма рекомендовано ношение тёплой одежды, в том числе сохраняющего тепло нижнего белья, головных уборов, шерстяных носков и варежек вместо перчаток. С этой же целью необходимо рекомендовать больному бросить курить, отказаться от употребления кофе и содержащих кофеин напитков, избегать приёма лекарственных средств, вызывающих вазоспазм: симпатомиметиков (эфедрин, амфетамин, эрготамин), В-адреноблокаторов. Больным с выявленной гипотонией пищевода рекомендуют часто дробно питаться, не ложиться в течение 2 ч. после приёма пищи, спать на кровати с приподнятым головным концом.

Медикаментозное лечение

Лечение больных ССД должно быть ранним, патогенетически обоснованным, комплексным (с учётом сложного патогенеза заболевания) и дифференцированным в зависимости от течения, клинической формы и характера органной патологии. Так как заболевание носит хронический прогрессирующий характер, лечение проводят длительно, иногда пожизненно.

Основные направления медикаментозного воздействия при ССД – сосудистая, противовоспалительная и антифиброзная терапия.

Сосудистая терапия

Существует большой арсенал сосудистых препаратов, из которых на первый план выходят блокаторы кальциевых каналов (нифедипин и др.), ингибиторы АПФ (каптоприл и др.) и простагландин E_1 (алпростадил, вазапростан).

Показания к их назначению:

- синдром Рейно и его осложнения (ишемия, некрозы);
- лёгочная гипертензия;
- почечная АГ.

Блокаторы кальциевых каналов назначают уже в начале заболевания в адекватной дозе с учётом выраженности сосудистых нарушений и переносимости лечения. Имеющий определённые преимущества нифедипин назначают в дозе 30-60 мг/сут. отдельными курсами или длительно (в течение года). Препарат уменьшает частоту и интенсивность эпизодов вазоспазма, ускоряет заживление дигитальных язв, повышает кровоток. Побочные явления (рефлекторная тахикардия, головная боль, гиперемия лица, отёки лодыжек и др.) наблюдают у 1/3 больных. Применение нифедипина пролонгированного действия уменьшает частоту побочных эф-

фектов при сохранении высокой клинической эффективности. При непереносимости нифедипина возможно назначение других блокаторов кальциевых каналов: амлодипина (5-20 мг/сут.), фелодипина (5-10 мг/сут.), верапамила (120-360 мг/сут.), дилтиазема (90-240 мг/сут.). При наличии побочных явлений рекомендуют снижение дозы, перерыв в лечении, индивидуальный подбор препарата.

Важное место в лечении больных ССД занимают ингибиторы АПФ (каптоприл и др.), существенно изменившие прогноз у больных с истинной склеродермической почкой, сопровождающейся выраженной АГ и вазоконстрикцией. Ингибиторы АПФ назначают по витальным показаниям в дозах, контролирующих АД (каптоприл по 50-150 мг/сут., максимально – до 300 мг/сут.). Целесообразно их сочетание с блокаторами кальциевых каналов, дезагрегантами; при нарастании почечной недостаточности – с гемодиализом, гемодиафильтрацией. Эффект ингибиторов АПФ выражается в снижении и нормализации АД, уменьшении или исчезновении головных болей, стабилизации функции почек, общем улучшении состояния. Положительное действие ингибиторы АПФ оказывают при лёгочной гипертензии, явлениях сердечной недостаточности, нарушениях микроциркуляции, что обусловливает широкое применение препаратов этой группы у больных ССД.

Алпростадил (вазапростан, простагландин E_1) – препарат выбора при прогрессирующем синдроме Рейно и тяжёлых сосудистых поражениях с ишемическими некрозами пальцев рук и ног. Рекомендовано медленное (в течение 120-360 мин.) внутривенное введение препарата в дозе, эквивалентной 10-20 мкг алпростадила (содержимое 1 ампулы вазапростана разводят в 100-200 мл 0,9% раствора натрия хлорида), 20 перфузии на курс, 2 курса в год. Благодаря многоплановому фармакологическому действию алпростадила (вазодилатация, подавление активности и агрегации тромбоцитов, повышение пластичности эритроцитов и др.) можно ожидать и системного эффекта препарата. Включение алпростадила в комплексное лечение больных ССД и другими ревматическими заболеваниями с сосудистыми нарушениями даёт положительный эффект у 80% больных. Повторные курсы алпростадила пролонгируют полученный эффект, оказывая не только лечебное, но и профилактическое действие на сосудистую патологию. Есть наблюдения положительного эффекта алпростадила при лёгочной гипертензии. Применение алпростадила возможно у лиц старшего возраста, когда поражение сосудов нередко имеет смешанный генез (сочетание с атеросклерозом, диабетом и др.). Переносимость препарата обычно хорошая. Побочные действия относительно редки (временное снижение АД, головная боль, гиперемия в месте инъекции) и обычно не требуют отмены препарата. Вазапростан противопоказан при тяжёлой сердечной патологии, сердечной и почечной недостаточности, индивидуальной непереносимости препарата.

Другие препараты этой группы: илопрост и эпопростенол – синтетические аналоги простациклина. Оказывают выраженное сосудорасширяющее действие; применяются для лечения выраженного синдрома Рейно, его осложнений и лёгочной гипертензии.

Для лечения лёгочной гипертензии в последние годы успешно используют бозентан – антагонист рецепторов эндотелина-1 – в дозе 62,5-125 мг/сут. Отмечены снижение лёгочного давления, повышение толерантности к физическим нагрузкам, при длительном приёме – улучшение выживаемости.

Вазодилататоры целесообразно сочетать с антиагрегантами: пентоксифиллином (трентал перорально 400-800 мг/сут., при необходимости внутривенно, или вазонит по 600-1200 мг/сут.), дипиридамолом (курантил) (150-200 мг/сут.), парентеральным введением реополиглюкина (капельно по 400 мл через день, 8-12 перфузии на курс), другими ангиопротекторами. Целесообразно проведение 2-3 курсов внутривенного введения в год, в интервалах – пероральный приём антиагрегантов.

При наличии признаков гиперкоагуляции, микротромбозов рекомендовано включение в терапевтический комплекс антикоагулянтов: гепарина по 5000 ЕД подкожно 2-3 раза в день или надропарин кальция (фраксипарин) с последующим переходом на варфарин или фениндион (фенилин). Возможно сочетание антикоагулянтной терапии с приёмом антиагрегантов (малые дозы ацетилсалициловой кислоты).

Противовоспалительная терапия

Противовосполительная терапия применяется в ранней стадии ССД при быстропрогрессирующем течении и высокой активности патологического процесса.

• **НПВП** в стандартных терапевтических дозах показаны для лечения мышечно-суставных проявлений ССД, стойкой субфебрильной лихорадки (высокая лихорадка для ССД не характерна).

• **Глюкокортикоиды** показаны при прогрессирующем диффузном поражении кожи и клинико-лабораторных признаках воспалительной активности (артрит, теносиновит, миозит, серозит) в небольших (15-20 мг/сут.) дозах. При фиброзирующем альвеолите доза ГК может быть увеличена до 30-40 мг/сут., при полимиозите (ССД-полимиозит) – до 40-50 мг/сут. Приём высоких доз может увеличить риск развития склеродермического почечного криза.

• **Циклофосфамид** применяют при интерстициальном заболевании лёгких (фиброзирующий альвеолит), ранней ССД, быстропрогрессирующем течении, обычно в комбинации с ГК и пеницилламином. Назначают внутривенно в дозе 800-1000 мг один раз в месяц или внутрь 2 мг/кгхсут.). Внутривенное введение предпочтительно, так как наблюдается меньшая частота побочных эффектов (в том числе геморрагического цистита), по сравнению с приёмом внутрь. Пульс-терапию циклофосфамидом продолжают по меньшей мере в течение 6 мес. (при отсутствии побочных эффектов). При положительной динамике лёгочных функциональных тестов и рентгенологических изменений интервал между сеансами пульстерапии циклофосфамидом увеличивают до двух месяцев, а при сохранении положительной динамики – до 3 мес.

Пульс-терапию циклофосфамидом необходимо проводить по меньшей мере в течение 2 лет.

• **Метотрексат** показан при выраженном поражении суставов и мышц, перекрёстной форме ССД; способен уменьшить распространённость и выраженность уплотнения кожи, но не влияет на висцеральную патологию.

• Возможно использование азатиоприна, хлорамбуцила (хлорбутина). Имеется положительный опыт применения циклоспорина для лечения ССД, однако его использование затруднено в связи с нефротоксичностью.

• **Внутривенный иммуноглобулин** (IVIg) используется сравнительно редко при ССД, но может быть рекомендован в случаях активного, торпид-

ного и/или ассоциированного с инфекцией заболевания. Назначается по общей схеме в дозе от 0,4 до 2 г/кг в сутки внутривенно в течение 2-5 дней, ежемесячно до наступления эффекта. Переносится хорошо.

Трансплантация аутологичных стволовых клеток иногда с успехом применяется при тяжёлой, прогностически неблагоприятной ССД, но требует сложной предварительной подготовки и последующего тщательного наблюдения.

• **Аминохинолиновые препараты** – хлорохин (делагил) по 0,25 г/сут. или гидроксихлорохин (плаквенил) по 0,2-0,4 г/сут. нередко включают в комплексную терапию, особенно при хроническом течении ССД. Больные получают препараты аминохинолинового ряда непрерывно в течение года, после чего можно перейти на курсовой приём препарата в весенний и осенний период.

Антифиброзная терапия

Антифиброзная терапия показана уже в ранней стадии диффузной ССД.

Из группы антифиброзных средств наибольшим эффектом обладает пеницилламин (купренил и др.), оказывающий многостороннее действие на метаболизм соединительной ткани и активно подавляющий избыточное фиброобразование. Это средство выбора при быстропрогрессирующей склеродермии, диффузной индурации кожи и фиброзе внутренних органов. Антифиброзное действие препарата реализуется при длительном (не менее 6-12 мес.) применении в дозе 450-900 мг в день с последующим снижением и использованием поддерживающих доз (250-300 мг/сут.) в течение 2-5 лет. Клинический эффект проявляется положительной динамикой кожного синдрома (уменьшение индурации и др.), суставно-мышечных (увеличение объёма дви-жений) и сосудистых нарушений (уменьшение проявлений синдрома Рейно, улучшение трофики тканей). У части больных отмечены положительная динамика со стороны сердца, лёгких и пищеварительного тракта, замедление прогрессирования и даже регрессия (частичная) патологического процесса. Увеличивается выживаемость больных. В случае появления побочного действия препарата (дерматит, диспепсические нарушения, нефропатия и др., выявляющиеся у 1/3 больных) необходимы строгий врачебный контроль, прекращение лечения или уменьшение дозы пеницилламина при осложнениях. Наиболее опасны и требуют отмены препарата угнетение кроветворения и нефротоксическое действие.

В отдельных исследованиях показан благоприятный эффект рекомбинантного уинтерферона, преимущественно в отношении фиброза кожи. Однако отмечены нежелательные побочные действия препарата, включая развитие почечного криза. Умеренным антифиброзным эффектом обладает также колхицин, но его применение ограничено большим количеством побочных явлений.

При поражении пищеварительного тракта, помимо основной терапии, больные получают дополнительно антисекреторные и прокинетические препараты (омепразол, ранитидин, метоклопрамид и др.).

• Омепразол – ИПН, эффективен в лечении эрозивного рефлюкс-эзофагита. Приём 1-2 капсул (20-40 мг) в течение 2-8 нед. даёт отчетливый эффект (исчезновение мучительной изжоги, заживление эрозий).

Ранитидин (и другие блокаторы H_2-рецепторов гистамина: циметидин, фамотидин) также уменьшает проявления рефлюкс-эзофагита, при необходимости возможно сочетание с омепразолом.

Поражение кишечника с синдромом нарушения всасывания сопровождается, как правило, избыточным ростом микрофлоры, что обусловливает применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (тетрациклин, амоксициллин, ципрофлоксацин). При интестинальной псевдообструкции для улучшения перистальтики рекомендовано назначение длительно действующего соматостатина – октреотида по 50 мг/сут подкожно.

Хирургическое лечение

Хирургической лечение применяют редко: это пластические операции (в области лица, кистей и др.), дигитальная симпатэктомия, ампутация, бужирование и эндоскопическая дилатация пищевода при выраженной стриктуре, трансплантация почек.

Экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез) используют по показаниям, главным образом при активной быстропрогрессирующей ССД, поражении почек, лёгких (в сочетании с патогенетической медикаментозной терапией).

В систему комплексного лечения и реабилитации больных ССД входят также лечебная гимнастика, массаж, локальная терапия (мази, аппликации и др.), физиотерапия и санаторно-курортное лечение (бальнео- и грязелечение) – при неактивном процессе и хроническом течении ССД.

Системная склеродермия и беременность

Противопоказания к беременности – диффузная форма ССД, выраженные нарушения функций внутренних органов (сердце, лёгкие и почки). При лимитированной форме и хроническом течении ССД беременность не противопоказана. Однако во время беременности может развиться органная патология, в связи с чем важны наблюдение и регулярное обследование, совместное ведение больной ревматологом и акушером-гинекологом. В случаях выявления ССД во время беременности необходим тщательный мониторинг функций почек и сердца.

Показания к консультации других специалистов

• **Кардиолог:**
- тяжёлые формы нарушения ритма и проводимости;
- АГ;
- сердечная недостаточность.

• **Гастроэнтеролог:**
- желудочно-кишечное кровотечение;
- стриктура пищевода;
- синдром мальабсорбции.

• **Нефролог:** признаки прогрессирующего поражения почек.

• **Пульмонолог:** мониторинг интерстициального заболевания лёгких.

• **Акушер-гинеколог:** обсуждение вопросов планирования беременности.

Примерные сроки нетрудоспособности

Больные с острой быстро прогрессирующей ССД нетрудоспособны и должны быть переведены на инвалидность. При лимитированной ССД хронического течения больные ограниченно трудоспособны и должны быть освобождены от тяжёлой физической работы, охлаждения, воздействия химических агентов (необходима медико-социальная экспертиза). Примерные сроки временной нетрудоспособности – 45-90 дней.

Дальнейшее ведение

Все больные ССД подлежат динамическому наблюдению, что позволяет проводить оценку активности болезни, своевременно выявлять органную патологию и, по показаниям, корректировать терапию. Врачебный осмотр, в зависимости от течения болезни, наличия и выраженности висцеральных поражений, проводят каждые 3-6 мес. Одновременно делают общие и биохимические анализы крови и мочи. При повторных визитах больного врачу необходимо провести активный расспрос, чтобы оценить динамику синдрома Рейно, проявления пищеводного рефлюкса, одышки, аритмии и др.

При осмотре следует обращать внимание на распространённость и выраженность уплотнения кожи, базальной крепитации в лёгких, на повышение АД, наличие дигитальных язв и отёков. Необходимо исследование функции внешнего дыхания и ЭхоКГ. У больных, принимающих варфарин, следует контролировать протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение (МНО), а при лечении циклофосфаном – количество лейкоцитов в периферической крови и уровень трансаминаз.

ПРОГНОЗ

Прогноз неблагоприятный при диффузной быстропрогрессирующей ССД и относительно благоприятный при хронической лимитированной ССД. По результатам анализа 11 исследований с участием 2000 больных ССД, 5-летняя выживаемость варьирует от 34 до 73%, в среднем составляет 68%. Риск смерти при ССД в 4,7 раза выше, чем в популяции. Предвестники неблагоприятного прогноза:

- диффузная форма;
- быстропрогрессирующее течение;
- возраст начала болезни старше 45 лет;
- мужской пол, фиброз лёгких;
- лёгочная гипертензия;
- аритмия;
- поражение почек в первые 3 года болезни;
- анемия;
- высокая СОЭ в первые 1-2 года болезни;
- протеинурия в начале болезни.

В последние десятилетия в связи с более ранней диагностикой и адекватной терапией прогноз ССД улучшился.

РАЗДЕЛ III. **СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА**

Системная красная волчанка – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органо-неспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

КОД ПО МКБ 10

М.32 Системная красная волчанка.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения. Пик заболеваемости приходится на 15-25 лет. Женщины страдают в 8-10 раз чаще мужчин. У детей соотношение девочек к мальчикам меньше – 3:1. В препубертатном возрасте частота заболевших мальчиков и девочек

примерно одинакова. СКВ наиболее часто развивается в репродуктивном возрасте, во время беременности и в послеродовом периоде. Отмечено увеличение частоты и тяжести течения болезни среди лиц чёрной расы, пуэрториканцев, китайцев. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции.

ПРОФИЛАКТИКА

Этиология СКВ неизвестна, в связи с чем первичная профилактика заболевания не проводится. Профилактические мероприятия сводятся к предотвращению обострений заболевания и развития побочных эффектов лекарственной терапии.

3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Характерная особенность СКВ – многообразие клинических проявлений и вариантов течения болезни. Классификация СКВ включает определение варианта течения болезни в зависимости от характера начала (острое, подострое или первично-хроническое).

Острое течение заболевания. Характерно быстрое развитие мультиорганных проявлений, включая поражение почек и ЦНС, и высокая иммунологическая активность.

Подострое течение. В дебюте наблюдаются конституциональные симптомы, неспецифическое поражение кожи и суставов. Заболевание протекает волнообразно, с периодическим возникновением обострений и развитием полиорганной симптоматики в течение 2-3 лет с момента появления первых симптомов.

Первично-хронический вариант течения. Свойственно длительное превалирование одного или нескольких симптомов: дискоидных высыпаний, синдрома Рейно, артрита, судорожного синдрома, гематологических нарушений, синдрома Шёгрена. Множественные органные поражения появляются к 5-10-му году болезни. Первично-хронический вариант течения наиболее часто наблюдают при сочетании СКВ и вторичного АФС.

Кроме того, выделяют клинико-иммунологические варианты.

СКВ с дебютом в детском и подростковом возрасте. Характерно острое течение. В качестве первых симптомов возможны полиартрит, лейкоцитоз, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия. Развитие активных форм волчаночного нефрита у подростков – крайне неблагоприятный прогностический признак.

Дебют СКВ в возрасте старше 50 лет **(«СКВ** у **пожилых»)** наблюдают в 15-22 % случаев. Характерна высокая частота поражения сердечно-сосудистой системы, серозитов, вторичного синдрома Шёгрена, а также повышенная продукция различных аутоантител. Тяжёлые формы поражения почек и ЦНС встречаются редко. Прогноз более благоприятный, чем при «классической» СКВ. Высока частота летальных исходов, обусловленных сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, злокачественные новообразования, инфекции) и осложнениями лекарственной терапии (например, желудочно-кишечными кровотечениями).

СКВ у **мужчин.** На долю мужчин приходится 6-20 % больных. Заболевание начинается в более старшем возрасте, чем у женщин; характеризуется увеличением частоты поражения почек и некоторыми другими прогностически неблагоприятными признаками (судорожные приступы, тромбоцитопения, наличие аФЛ), а также нетипичным суставным синдромом с вовлечением суставов нижних конеч-

ностей и развитием сакроилеита у 25% больных, более высокой частотой дискоидного поражения кожи. Прогноз, по сравнению с женщинами, более серьёзный.

Подострая кожная красная волчанка *(cubacute lupus erythematosus)* – особый вариант СКВ с распространёнными фоточувствительными папулосквамозными (псориазиформными) или кольцевидными полициклическими кожными высыпаниями. Своеобразие этой формы в редкости тяжёлого поражения почек и ЦНС, высокой частоте обнаружения анти-Ro антител и в преобладании больных мужского пола (соотношение мужчин к женщинам 4:1).

Вторичный АФС развивается у 20-30 % больных СКВ. Характерны рецидивирующие сосудистые тромбозы, акушерская патология, реже тромбоцитопения и другие проявления (сердечно-сосудистые, неврологические, кожные и пр.). В ряде случаев АФС может предшествовать симптомам СКВ, преобладать в клинической картине и определять лечебную тактику.

Синдром неонатальной волчанки – модель пассивно приобретённого аутоиммунного заболевания, связан с трансплацентарной передачей материнских аутоантител к растворимым антигенам тканевых рибонуклеопротеинов: в первую очередь Ro/SS-A и La/SS-B (встречаются у 20-30% больных СКВ и некоторыми другими ревматическими заболеваниями). Проявления неонатальной волчанки включают поражение кожи, пневмониты, гепатолиенальный синдром, поражение сердца (миокардиты, перикардиты, врождённая полная поперечная блокада) и цитопении. Признаки носят транзиторный характер, как правило, полностью исчезают без какого-либо лечения через 4-12 нед по мере элиминации материнских иммуноглобулинов из организма ребёнка.

3.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Обсуждают роль разнообразных инфекционных агентов, токсических веществ, некоторых лекарственных препаратов, но прямых доказательств участия какого-либо определённого фактора до сих пор не получено. Существуют косвенные подтверждения этиологической («триггерной») роли вирусной или бактериальной инфекции, наследственной предрасположенности, нарушений гормональной регуляции.

Вирусная и/или бактериальная инфекция. Косвенное подтверждение – более частое, чем в популяции, обнаружение у больных СКВ серологических признаков инфекции вирусом Эпштейна-Барр; «молекулярная мимикрия» вирусных белков и «волчаночных» аутоантигенов (Smith-антигена и др.); способность бактериальной ДНК стимулировать синтез антиядерных аутоантител. Ультрафиолетовое облучение стимулирует апоптоз (программированную гибель) клеток кожи, что приводит к появлению на мембране апоптозных клеток внутриклеточных антигенов, индуцируя развитие аутоиммунного процесса у генетически предрасположенных индивидуумов.

Наследственная предрасположенность. Спонтанное развитие волчаночно-подобного синдрома наблюдают у мышей, гомозиготных по определённым генам; у монозиготных близнецов отмечена более высокая конкордантность по СКВ, чем у дизиготных. Среди кровных родственников больных зарегистрирована высокая распространённость СКВ (5-12 %). Отмечена связь СКВ с негенетически обусловленным дефицитом отдельных компонентов комплемента (Clq, C4, C2),

полиморфизмом генов FcyR II рецепторов (нарушение клиренса иммунных комплексов) и ФНО-а, увеличением частоты носительства HLA-B8 и HLA-DR3.

Нарушения гормональной регуляции. Среди заболевших преобладают женщины репродуктивного возраста. У женщин, страдающих СКВ, наблюдают избыточный синтез эстрогенов и пролактина, стимулирующих иммунный ответ, и недостаток андрогенов, обладающих иммуносупрессивной активностью. У мужчин, страдающих СКВ, отмечена тенденция к гипоандрогенемии и гиперпродукции пролактина.

Полиэтиологическая концепция возникновения СКВ в настоящее время остаётся основной. Под влиянием неблагоприятных условий начинает действовать любой из перечисленных факторов, что приводит к запуску патологического каскада иммуновоспалительных реакций.

Патогенез СКВ определяют два тесно взаимосвязанных процесса:

- на ранней стадии заболевания преобладает поликлональная (В-клеточная) активация иммунитета, в дальнейшем – антигенспецифические Т-клеточные) иммунные реакции;

- фундаментальное иммунное нарушение, лежащее в основе СКВ – врождённые или индуцированные дефекты программированной гибели клеток (апоптоза).

При СКВ вырабатываются аутоантитела примерно к 40 из более чем 2000 потенциально аутоантигенных клеточных компонентов, наиболее важные из которых – ДНК и мультивалентные внутриклеточные нуклеопротеиновые комплексы (нуклеосома, рибонуклеопротеины, Ro/La и др.). Высокая иммуногенность последних определяется способностью перекрёстно связывать В-клеточные рецепторы и накапливаться на поверхности «апоптозных» клеток. Характерны разнообразные дефекты клеточного иммунитета, характеризующиеся гиперпродукцией Th2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), последние – аутокринные факторы активации В-лимфоцитов, синтезирующих антиядерные аутоантитела. Эстрогены обладают способностью стимулировать синтез Th2-цитокинов.

На фоне снижения общего содержания В-клеток в периферической крови при СКВ наблюдают характерное перераспределение субпопуляций В-клеток в сторону увеличения числа «наивных» В-клеток и плазмобластов. При СКВ, как и при других аутоиммунных заболеваниях, В-клетки играют важную роль не только в синтезе аутоантител, но и в презентации аутоантигенов Т-клеткам. Установлено, что активацию и дифференцировку В-клеток регулирует стимулятор В-лимфоцитов (B-lymphocyte stimulator – BlyS), называемый также фактором активации В-клеток (B-cell-activating factor – BAFF). Полагают, что взаимодействие между BlyS и соответствующим рецептором, относящимся к суперсемейству ФНО, играет важную роль в иммунопатогенезе заболевания.

Эффекторные механизмы, определяющие повреждение внутренних органов при СКВ, связаны в первую очередь с гуморальными иммунными реакциями (синтез антиядерных антител). В отличие от некоторых форм системных васкулитов, вызываемых отложением в сосудах ЦИК, развитие волчаночного нефрита обусловлено локальным *(in situ)* формированием иммунных комплексов в почечных клубочках. Изначально ядерные антигены (ДНК, нуклеосомы и др.) связываются с компонентами клубочков почки, а затем взаимо-

действуют с соответствующими антителами. Другой возможный механизм – перекрёстное взаимодействие антител к ДНК с компонентами клубочка.

Системное иммунное воспаление может быть связано с цитокин-зависимым (ИЛ-1 и ФНО-а) повреждением эндотелия, активацией лейкоцитов и системы комплемента. Предполагают, что последний механизм имеет особенно большое значение в поражении тех органов, которые недоступны для иммунных комплексов (например, ЦНС).

Таким образом, схематически патогенез СКВ можно представить как комплексное воздействие генетических, гормональных и иммунорегуляторных факторов, направленное на продукцию антител В-лимфоцитами.

3.3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Начало болезни может быть представлено поражением одного или двух органов, однако для развёрнутой клинической картины СКВ характерна полиорганная симптоматика. Клинические проявления существенно варьируют у разных больных и в разные периоды заболевания. Течение болезни волнообразное, с чередованием ремиссий и обострений. При обострениях возможно вовлечение в патологический процесс ранее интактных органов и систем.

Конституциональные нарушения

Слабость, лихорадка и снижение массы тела отражают активность патологического процесса, нередко встречаются в дебюте болезни. Лихорадка не имеет специфических характеристик.

Поражение кожи, волос и ногтей

Поражение кожи – один из наиболее важных с диагностической точки зрения признаков, встречается у 55-90 % больных. В 20-30 % случаев кожный синдром – первый признак болезни, а у 60-70 % больных он развивается на разных этапах заболевания. Кожные проявления включают эритему лица в виде «бабочки», подострую кожную красную волчанку, дискоидные элементы, алопецию, панникулит, диффузную пальмарную эритему, эритему околоногтевых валиков, сетчатое ливедо, геморрагии и др.

Фотосенсибилизация (повышенная чувствительность к инсоляции) встречается в 45-70 % случаев, у половины больных приводит к обострению болезни. Фотоиндуцируемые кожные изменения развиваются на открытых участках тела (лицо, зона «декольте», верхние конечности) и представлены разнообразными макулярными, папулёзными и буллёзными повреждениями, а также классической эритемой. Наиболее часто у больных наблюдают поражение кожи в виде изолированных или сливных эритематозных пятен различной величины, резко отграниченных от окружающей здоровой ткани и распространяющихся к периферии **(центробежная эритема Биетта).** Типична локализация на открытых участках, в первую очередь на лице, особенно на носу и щеках с образованием фигуры «бабочки», что считают патогномоничным признаком заболевания. **Сосудистая (васкулитная) «бабочка»** в виде нестойкого, пульсирующего разлитого покраснения с цианотичным оттенком, усиливающегося при воздействии солнца, ветра, мороза, психоэмоциональных нагрузок, наблюдается реже. Редко встречается поражение кожи в виде многочисленных эритематозных, резко отёчных кольцевидных высыпаний, напоминающих многоформную экссудативную эритему – **синдром Роуэлла.**

Типичные очаги **дискоидной красной волчанки** с характерными признаками – эритемой, инфильтрацией, гиперкератозом и атрофией – встречаются у 20-25% больных. Излюбленная локализация дискоидных элементов – лицо, ушные раковины, шея, волосистая часть головы, реже верхние конечности. Возможно расположение очагов на слизистой оболочке полости рта с изъязвлением. В исходе поражения на месте очагов остаются участки рубцовой атрофии. **Диссеминированная красная волчанка** – ещё один вид кожного поражения, образованный множественными, рассеянными по различным участкам кожного покрова очагами дискоидной волчанки.

Диагностически значимы **капилляриты** – отёчная эритема с мелкоточечными геморрагиями на подушечках пальцев рук, ладонях и подошвах.

Кожные геморрагии наблюдают у 9-20 % больных; как правило, они связаны с тромбоцитопенией или нарушением функции тромбоцитов; могут быть обусловлены приёмом лекарственных препаратов (ГК, НПВП, салицилатов), а также кожным васкулитом. Активный кожный васкулит может быть представлен некротическими язвами конечностей, гангреной пальцев, инфарктами кожи. Хронические язвы нижних конечностей развиваются у 3-5% больных. Вышеперечисленные изменения могут быть проявлениями вторичного АФС.

Глубокая красная волчанка Капоши-Ирганга **(люпус-панникулит)** – редкая форма кожного поражения, проявляется плотными болезненными подкожными инфильтратами на лице, волосистой части головы, конечностях, оставляющими после себя глубокие вдавления. **Телеангиэктазии** (расширение сосудов без признаков воспаления) – неспецифический признак СКВ.

Диффузная гиперпигментация кожи встречается у 5-8 % больных СКВ, обычно на открытых участках тела, разгибательных поверхностях конечностей. Возможна **депигментация,** которая в случае поражения больших участков кожи нередко создает косметические проблемы.

Алопеция – частый (24-70 %), но неспецифический признак СКВ. Поражаются волосистая часть головы, брови, ресницы, подмышечные впадины и другие области. Выделяют несколько форм алопеции: очаговая и диффузная, рубцовая и нерубцовая.

Поражение ногтей наблюдают у четверти больных СКВ, чаще при активном процессе. Проявляется диффузной краснотой полулуний, продольной и поперечной исчерченностью, атрофией околоногтевого валика, онихолизисом, лейконихией.

Поражение слизистых оболочек

Поражение слизистых оболочек выявляется у 7-40 % больных, обычно в период обострения заболевания. Изменения затрагивают главным образом полость рта и носа, реже вовлекаются конъюнктива и гениталии. В полости рта наблюдают эритематозные участки с геморрагическими вкраплениями и эрозиями слизистой оболочки **(энантема),** умеренно болезненные язвы **(афтозный стоматит),** белесоватые бляшки неправильных очертаний. Вовлечение в патологический процесс красной каймы губ **(люпус-хейлит)** протекает с выраженным воспалением, отёчностью, трещинами, образованием эрозий и язв, покрытых серозно-кровянистыми корками. Эрозивно-язвенный процесс может сопровождаться жжением и выраженной болезненностью. Исход поражения – атрофия. Красная кайма истончается, на поверхности появляются телеангиэктазии. Длительно существующие изъязвления в полости

носа, обусловленные лейкоцитокластическим ангиитом, иногда могут приводить к перфорации носовой перегородки (0,5-1 % больных).

Поражение опорно-двигательного аппарата

Поражение опорно-двигательного аппарата встречается у 80-90 % больных на различных этапах болезни; примерно у половины поражение суставов – первый признак заболевания.

Поражение суставов. Наиболее часто вовлекаются мелкие суставы кистей, реже поражение затрагивает лучезапястные, локтевые, коленные и другие суставы. Артриты носят симметричный характер, характеризуются рецидивирующим течением. Боль и скованность наблюдаются значительно чаще, чем объективные признаки поражения суставов. Утренняя скованность непродолжительна. Деформация суставов развивается относительно редко (приблизительно в 10% случаев), частота эрозивных артритов составляет около 4-6 %.

Поражение связочного аппарата (тендиниты, теносиновиты) приводит к развитию преходящих сгибательных контрактур пальцев рук. В тяжёлых случаях развивается типичная для РА картина – ульнарная девиация и подвывихи **(артропатия Жакку).** Уменьшение прочности сухожилий может осложняться их разрывами в местах повышенной нагрузки (разрыв ахилловых сухожилий, отрыв надколенника).

Поражение скелетной мускулатуры (миалгии, повышенная чувствительность мышц при пальпации, мышечная слабость, атрофия) в ряде случаев не отличается от такового при классических ИВМ. Есть данные о нередком (до 30%) развитии синдрома фибромиалгии.

Асептические некрозы костей наиболее часто развиваются в головке бедренной кости и коленных суставах, реже вовлекаются плечевые, голеностопные и локтевые суставы. Описано развитие множественных асептических некрозов. При разрушении суставной поверхности на передний план выходят явления функциональной недостаточности.

СКВ ассоциирована с повышенным риском развития остеопороза. Частота спонтанных переломов у больных СКВ приблизительно в 5 раз больше, чем в популяции. Наряду с традиционными факторами риска, развитию остеопороза у больных СКВ способствует системное воспаление; нарушения липидного спектра; патология яичников (у женщин) и гипогонадизм (у мужчин); вторичный гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемия, ограничение подвижности и инсоляции, лекарственная терапия. Негативное влияние на костную массу оказывают глюкокортикоиды, циклофосфамид, антикоагулянты, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

Поражение дыхательной системы

Поражение дыхательной системы наблюдается на различных этапах заболевания более чем у половины больных СКВ. В патологический процесс вовлекаются практически все отделы, включая верхние дыхательные пути, паренхиму лёгких, плевру, сосудистую систему и дыхательные мышцы.

Гортань поражается в 2-4 % случаев. Клинические проявления включают неспецифическое воспаление слизистой оболочки гортани, двигательные расстройства (паралич или парез голосовых связок), подглоточный стеноз, воспалительный отёк гортани, различные инфекционные поражения. Может развиться некротизирующий васкулит с обструкцией воздухоносных путей.

Плевриты развиваются у 40-60 % больных, чаще на фоне других проявлений СКВ, но встречаются и в дебюте заболевания в виде моноорганного поражения. У большинства больных развитие плеврита сопровождается болью в грудной клетке, одышкой, кашлем, лихорадкой. Выпот чаще двусторонний, объём его небольшой или умеренный, по характеру это экссудат.

Лёгочная гипертензия развивается у 5-14 % больных. Опосредуется различными механизмами: артериальным вазоспазмом, васкулитом крупных сосудов, тромбозом, острым и хроническим поражением паренхимы, эндотелиальной дисфункцией. Лёгочная гипертензия может быть обусловлена тромбоэмболией ветвей лёгочной артерии, наблюдаемой у 5-12 % больных СКВ в рамках вторичного АФС. В большинстве случае признаки лёгочной гипертензии появляются через несколько лет после начала СКВ, развиваются исподволь и имеют тенденцию к постепенному прогрессированию. Прогноз при развитии лёгочной гипертензии зависит от степени её выраженности и скорости нарастания давления в лёгочной артерии.

Острый волчаночный пневмонит – редкий вариант волчаночного поражения лёгких (1-4 %). Клинически проявляется лихорадкой, одышкой, продуктивным кашлем, возможны кровохарканье и плевральный болевой синдром. Рентгенологически выявляются одно- или двусторонние инфильтраты в нижних лёгочных зонах. **Лёгочные (альвеолярные) геморрагии** встречаются относительно редко (2%), однако протекают, как правило, тяжело и могут определять прогноз болезни. Клиническая симптоматика напоминает острый волчаночный пневмонит с прогрессирующим снижением гемоглобина и гематокрита, развитием артериальной гипоксемии и острого респираторного дистресс-синдрома. Тяжёлые обструктивные изменения нижних дыхательных путей развиваются редко. Нарушения функциональных дыхательных тестов регистрируют приблизительно у 10% больных, не имеющих выраженных изменений на рентгенограммах. Клиническая картина облитерирующего бронхиолита неспецифична: лихорадка, кашель, одышка; рентгенологически выявляют очаговые или диффузные инфильтраты. Иногда наблюдается дисфункция дыхательной мускулатуры, приводящая к возникновению одышки в отсутствие какого-либо органического поражения лёгких и дыхательных путей. Слабость дыхательной мускулатуры обычно не ассоциирована с генерализованной мышечной слабостью.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Частота вовлечения сердца варьирует от 52 до 89%. Спектр кардиальной патологии включает поражение перикарда, миокарда, эндокарда, коронарных артерий; нередко наблюдается сочетанное поражение.

Поражение перикарда (утолщение листков и/или наличие экссудата) выявляют в 50-80 % случаев. Перикардит обычно развивается исподволь, часто сочетается с плевритом. Отмечена корреляция между активностью СКВ и тяжестью полисерозитов. Как правило, количество экссудата небольшое или умеренное. Редкое осложнение перикардита – тампонада сердца, возникающая чаще у молодых больных при активных формах болезни. У части больных развивается гнойный и констриктивный перикардит.

Поражение клапанного аппарата диагностируют у 13-100%; изолированное поражение встречается редко. **Эндокардит Либмана-Сакса** (бородавчатый, или веррукозный, эндокардит) – классический представитель кла-

панной патологии при СКВ. Поражается один (чаще митральный) или несколько клапанов. Страдают преимущественно молодые больные с высокой активностью волчаночного процесса. Формирование стенозов с развитием гемодинамических нарушений встречается редко. Отмечена более высокая, чем в популяции, частота пролапса створок митрального клапана.

Патологические процессы в миокарде включают миокардит, гипертрофию миокарда левого желудочка, миокардиодистрофию на фоне приёма лекарственных препаратов. Частота прижизненно диагностируемых миокардитов относительно невысока (2-20 %), тогда как по данным аутопсии она значительно выше (до 40%). Миокардит обычно наблюдают у больных с высокой активностью СКВ, часто в сочетании с перикардитом.

АГ наблюдается у 10-50 % больных. Обусловлена, главным образом, поражением почек и побочными эффектами высоких доз ГК.

Патология сосудов затрагивает в основном артерии среднего и мелкого калибра. Часто поражаются коронарные артерии, как вследствие активности СКВ (в виде коронариита на ранних сроках заболевания), так и на фоне атеросклероза. Развитие венозных тромбозов характерно для СКВ, ассоциированной с вторичным АФС.

В последнее время установлен высокий риск раннего развития атеросклероза у больных СКВ, его клинические проявления (стенокардия, ИМ, инсульт, внезапная смерть) – одна из ведущих причин заболеваемости и летальности.

Поражение органов пищеварения

Патология ЖКТ встречается у 50% больных СКВ.

Поражение слизистой оболочки рта наблюдается в 7-40 % случаев. Язвенный стоматит обычно регистрируется на фоне высокой активности заболевания. Болезненные язвы могут нарушать приём пищи и глотание. Фарингит чаще наблюдают у детей. Треть больных с активной СКВ страдают анорексией, тошнотой, рвотой, диарей. Развитие пептических язв (от 4 до 12%) связывают с применением НПВП и, в меньшей степени, ГК.

Асцит наблюдают у 8-10 % больных. Основная причина его возникновения – нефротический синдром. Асцит может быть вызван застойной сердечной недостаточностью (при этом отсутствует болевой синдром, а асцитическая жидкость представляет собой транссудат), перитонитом (болевой синдром выражен, определяется экссудат) и циррозом печени (редко).

Крайне неблагоприятный прогностический признак – развитие панкреатита, обусловленного активностью заболевания или васкулитом в сосудах поджелудочной железы. Кроме того, панкреатит может возникать вследствие гиповолемии, холецистита, приёма алкоголя и ряда лекарственных препаратов (ГК, азатиоприн, тиазидные диуретики). Частота данного проявления – 1-8 %.

Поражение кишечника связано с вовлечением серозных оболочек и поражением сосудов брыжейки. Васкулит мезентериальных артерий с развитием кишечных инфарктов и изъязвлений относят к наиболее тяжёлым проявлениям.

Патология печени варьирует от незначительного увеличения в её размерах (у 10-31 % больных) до тяжёлого гепатита. Наиболее частые причины

желтухи при СКВ (1-4 % больных) – гемолитическая анемия и вирусный гепатит, реже обструкция желчевыводящих путей и цирроз печени. Редко развивается васкулит печени, приводящий к инфарктам и спонтанным разрывам органа с картиной острого живота. Повышение уровня печёночных ферментов (как правило, не более чем в три раза), при отсутствии инфекции гепатотропными вирусами, обычно обусловлено приёмом лекарственных препаратов (ацетилсалициловая кислота, преднизолон, циклофосфамид) и тромбозом мелких сосудов печени.

Поражение почек

Поражение почек крайне разнообразно и выявляется у 35-90 % больных. У подавляющего большинства развитие волчаночного нефрита наблюдают в течение первых 5 лет болезни, у 3-10 % больных поражение почек может быть первым проявлением СКВ. Активные формы волчаночного нефрита развиваются обычно в первые годы заболевания на фоне выраженного иммуновоспалительного процесса, чаще в молодом возрасте. Больным старшего возраста свойственно менее агрессивное течение нефрита (как клинических, так и морфологических вариантов).

В настоящее время используют морфологическую классификацию волчаночного нефрита, предложенную ВОЗ в 1982 году и пересмотренную в 1995 году. Установлена взаимосвязь между особенностями морфологической картины гломерулонефрита и его клиническими проявлениями, характером течения и прогнозом (табл. 11).

В клинической практике для выбора тактики лечения используют клинико-лабораторные и морфологические критерии тяжести нефрита (табл. 12).

Течение волчаночного нефрита характеризуется довольно частыми обострениями, при этом каждое обострение усугубляет тяжесть поражения почечных структур, развитие или прогрессирование гломерулярного склероза и интерстициального фиброза.

У 10-27% больных с волчаночным нефритом развивается почечная недостаточность с исходом в терминальную стадию. Развитие и прогрессирование почечной недостаточности часто сопровождается уменьшением выраженности или даже полным исчезновением экстраренальных проявлений СКВ и снижением лабораторных признаков активности заболевания. Факторами риска прогрессирования волчаночного нефрита считают мужской пол, детский и молодой возраст больных в период дебюта болезни, «раннее» начало нефрита, принадлежность к африканской расе и плохие социально-экономические условия.

Таблица 11 - Клинико-морфологические сопоставления при волчаночном гломерулонефрите

Класс нефрита (по классификации ВОЗ)	**Морфологические особенности**	**Клинические проявления**
Класс 1: минимальные изменения	Нормальные клубочки при световой микроскопии и наличие депозитов в мезангии при иммунофлюоресценции	Отсутствуют изменения в моче, функция почек нормальная. Прогноз благоприятный, однако, возможна трансформация в более серьёзный тип нефрита

Класс II (8-30%): мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит	Различная степень мезангиальной гиперклеточности с наличием иммунных депозитов в мезангии	Протеинурия <1 г/сут., гематурия. Функция почек сохранена. Развитие нефротического синдрома и почечной недостаточности не характерно. Прогноз благоприятный при отсутствии трансформации в более тяжёлый морфологический тип нефрита
Класс III (10-25%): фокальный гломерулонефрит	Может быть активное или хроническое, сегментарное или тотальное, эндо- или экстракапиллярное повреждение с вовлечением менее 50% клубочков	Протеинурия >1 г/сут., в 20-30% случаев развивается нефротический синдром. Изменения мочевого осадка носят умеренный характер. Течение характеризуется неуклонным прогрессированием. Высокий риск развития хронической почечной недостаточности, резистентность к иммуносупрессивной терапии. Прогноз относительно благоприятный в случае адекватной терапии
Класс IV (20-60%): диффузный пролиферативный гломерулонефрит	Морфология та же, что при классе III, но в процесс вовлечено >50% клубочков	Выраженная протеинурия, гематурия, цилиндрурия. Высокая частота АГ и почечной недостаточности различной степени выраженности, низкий уровень комплемента. Прогноз при неадекватной терапии неблагоприятный
Класс V (10-20%): мембранозный гломерулонефрит	Равномерное утолщение базальной мембраны клубочков вследствие субэпителиального и внутримембранного отложения иммунных депозитов	Протеинурия >3 г/сут., нефротический синдром с активным мочевым осадком. Почечная недостаточность и АГ относительно редки, иммунологические нарушения выражены умеренно. Прогноз благоприятный для больных с умеренной протеинурией, более серьёзный при нефротическом синдроме (особенно длительном). У части больных возможна спонтанная ремиссия
Класс VI: нефросклероз	Диффузные изменения: диффузный и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклероз	Клинические и лабораторные признаки хронической почечной недостаточности различной выраженности. Прогноз неблагоприятный

Течение волчаночного нефрита может осложняться развитием инфекционного поражения почек, в первую очередь пиелонефрита. Описаны также осложнения, связанные с лекарственной терапией: геморрагический цистит (циклофосфамид), анальгетическая нефропатия (НПВП). Развитие АА-амилоидоза при СКВ – казуистика.

Таблица 12 - Критерии тяжести волчаночного нефрита

Степень тяжести нефрита	**Характеристика**
Фокальный волчаночный нефрит (III класс) и диффузный пролиферативный волчаночный нефрит (IV класс)	

Низкая	Фокальный нефрит без неблагоприятных гистологических признаков (полулуния, фибриноидный некроз, или индекс хронизации более 3) и без неблагоприятных клинических признаков (нормальная функция почек, протеинурия <3 г/сут.)
Умеренная	Частичный ответ или отсутствие ответа после индукционной терапии фокального нефрита, *или* фокальный нефрит с неблагоприятными гистологическими признаками, или нарастание уровней сывороточного креатинина по меньшей мере на 30%, *или* диффузный гломерулонефрит без неблагоприятных гистологических признаков
Высокая	Отсутствие ремиссии через 6-12 мес. от начала терапии, *или* нарушение функции почек, фибриноидный некроз и полулуния в более чем 25% клубочков, *или* смешанный мембранозный и пролиферативный нефрит, *или* высокий индекс хронизации изолированно или в комбинации с высоким индексом активности, *или* быстропрогрессирующий волчаночный нефрит (удвоение уровня сывороточного креатинина в течение 2-3 мес.)
Мембранозный нефрит (класс V)	
Низкая	Протеинурия <3 г/сут., нормальная функция почек
Умеренная	Нефротический синдром, нормальная функция почек
Высокая	Нефротический синдром, функция почек нарушена (увеличение сывороточного креатинина на 30% и более)

Поражение нервной системы

Симптомы поражения нервной системы отмечены у большинства больных на разных стадиях заболевания и включают практически весь спектр неврологической симптоматики. Могут быть первым признаком болезни, возникающим задолго до появления развернутой картины СКВ. Характерна головная боль (часто по типу мигрени), рефрактерная к эрготамину, В-адреноблокаторам, анальгетикам и трициклическим антидепрессантам. Наиболее частый вариант цереброваскулярных нарушений – **транзиторные ишемические атаки** в каротидном (джексоновские эпилептические припадки, пирамидные симптомы, нарушение речи) и/или вер-тебробазилярном (головокружения, нистагм, диплопия, тошнота, рвота) бассейне. **Инсульты** возникают реже и связаны, как правило, с вторичными патогенетическими механизмами (наличие аФЛ, уремия, АГ).

При высокой активности СКВ развивается **синдром псевдоопухоли мозга:** внутричерепная гипертензия без очагового неврологического дефицита с диффузными головными болями, тошнотой, рвотой, головокружением, заторможенностью. При обследовании выявляют застойные диски зрительных нервов. **Эпилептические припадки** (генерализованные судорожные, генерализованные без судорог, фокальные) наблюдают у 20-50 % больных, обычно в период обострения. **Хорея** – двигательный синдром экстрапирамидного генеза, развивается в 1-4 % случаев у больных молодого возраста на ранних этапах заболевания. **Церебральная атаксия** наблюдается редко (менее чем у 1% больных), проявляется нарушением равновесия и координации, дизартрией, снижением тонуса мышц.

Миелопатия развивается менее чем в 1% случаев. Обусловлена активным заболеванием и наличием аФЛ (за счёт ишемического некроза и демиелинизации волокон спинного мозга), может носить вторичный характер (компрессионные переломы позвонков, туберкулёз, вирусная инфекция). Начало миелопатии чаще острое: появляются прогрессирующая мышечная слабость и

онемение нижних конечностей, имеющие восходящий характер. В дальнейшем возникают сегментарные нарушения чувствительности и движений на уровне поражения спинного мозга, проводниковые нарушения чувствительности, центральные парапарезы, тетрапарезы, пара- и тетраплегии, нарушения функций тазовых органов. Прогноз волчаночной миелопатии крайне неблагоприятный, что связано с развитием в большинстве случаев сепсиса.

Энцефаломиелопатия – многоочаговое демиелинизирующее поражение головного и спинного мозга с клинической картиной, напоминающей рассеянный склероз.

Devic-синдром – сочетание невропатии зрительного нерва с синдромом поперечной миелопатиии.

Периферические невропатии при СКВ встречаются у 2-21 % больных, при этом краниальные невропатии встречаются в 3-16 % случаев. Клинические признаки невропатий обычно нарастают постепенно на фоне активных проявлений заболевания, редко встречаются в дебюте. Нечастое, но тяжёлое проявление – **неврит зрительного нерва.** Возникновение его следует заподозрить при резком одно- или двустороннем снижении остроты зрения, полной слепоте, болях в области глазного яблока.

Вторичные поражения нервной системы развиваются на фоне АГ, уремии, гипоксемии (вследствие анемии, сердечной и лёгочной недостаточности), интеркуррентных инфекцией; приёма ГК (психоорганические симптомы), аминохинолиновых производных (раздражительность, аффективные состояния, судорожные припадки), НПВП (головные боли, асептический менингит).

Психические, нервно-психические и поведенческие проблемы свойственны 10-80 % больных СКВ. Психотические состояния (30-50 % больных) включают дезориентацию, зрительные и слуховые галлюцинации, явления аутизма и паранойяльную симптоматику. Маниакально-депрессивный психоз наблюдают редко, чаще возникают маниакально-подобные и депрессивные расстройства. Описаны единичные случаи кататонии. Депрессии у больных СКВ носят умеренный характер, характеризуются соматическими и психопатологическими симптомами. У некоторых больных депрессия может сохраняться годами, возможны суицидальные попытки.

Поражения органов зрения и слуха

Офтальмологические проявления включают сухой кератоконъюнктивит в рамках вторичного синдрома Шёгрена, эписклерит, иридоциклит, ишемическую нейропатию, неврит зрительного нерва, а также изменения, обусловленные приёмом лекарственных препаратов (задние субкапсулярные катаракты).

Вовлечение органа слуха в патологический процесс наблюдают редко (0-3% случаев) в виде среднего отита и неврита слухового нерва с возникновением тугоухости различной степени.

Эндокринные нарушения

Эндокринные нарушения при СКВ недостаточно изучены, хотя и признается их более высокая распространённость по сравнению с популяцией. Развитие сахарного диабета отмечено у 7-9 % больных, что в ряде случаев обусловлено глюкокортикоидной терапией. Частота гипотиреоза составляет 1-10 %, гипертиреоза – 3-11 %, аутоиммунного тиреоидита Хасимото – 0,5-4 %.

3.4. ДИАГНОСТИКА, КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (табл. 13). Для верификации диагноза СКВ необходимо наличие 4 и более из 11 критериев.

Таблица 13 - Критерии Американской коллегии ревматологов для диагностики системной красной волчанки

Скуловая сыпь	Фиксированная эритема (плоская или возвышающаяся над поверхностью кожи) на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению на носогубные складки
Дискоидная сыпь	Возвышающиеся эритематозные очаги с плотно прилежащими кератозными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы
Фотосенсибилизация	Кожная сыпь как результат необычной реакции на солнечные лучи. Констатируется пациентом (анамнестически) или врачом
Язвы слизистой оболочки рта и/или носоглотки	Изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные
Артрит	Неэрозивные артриты не менее двух периферических суставов, проявляющиеся болезненностью при пальпации, припуханием периартикулярных мягких тканей, выпотом
Серозиты	Одно из следующих: плеврит (плевральные боли, шум трения плевры, наличие плеврального выпота, утолщение плевральных листков), перикардит (подтверждённый с помощью ЭхоКГ или выслушиванием шума трения перикарда)
Поражение почек	Одно из следующих: персистирующая протеинурия >0,5 г/сут, клеточные цилиндры (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, тубулярные или смешанные)
Неврологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии приёма лекарственных препаратов или таких метаболических расстройств, как уремия, кетоацидоз или электролитные нарушения): судорожные припадки, психоз
Гематологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии приёма лекарственных препаратов, способных вызвать эти нарушения): гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, лейкопения <$4x10^9$/л (зарегистрированная 2 и более раз), лимфопения (уровень лимфоцитов менее $1,5x10^9$/л, выявляемый не менее двух раз) тромбоцитопения (уровень тромбоцитов менее $100x10^9$/л)
Иммунологические нарушения	Одно из следующих: антитела к нативной ДНК в патологическом титре, наличие антител к Smith-ядерному антигену, положительный тест на аФЛ (увеличение уровня IgG или IgM АКЛ, или положительный тест на ВА при использовании стандартных методов, или ложноположительная реакция Вассермана в течение как минимум 6 мес. при подтверждённом с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флюоресцентной абсорбции трепонемных антител отсутствии сифилиса)
АНА	Повышение титра АНА, выявляемых посредством иммунофлуоресценции или другими адекватными методиками (при отсутствии приёма лекарственных препаратов, вызывающих волчаночноподобный синдром)

Анамнестические данные

Особое внимание следует обращать на факторы, предшествующие развитию болезни и/или обострений, на динамику клинических и лабораторных показателей в зависимости от менструального цикла у женщин, гинекологический анамнез. Необходимы детальные сведения об аллергических реакциях. Немаловажное значение имеет наследственная предрасположенность (наличие родственников с РЗ, сердечно-сосудистыми и прочими заболеваниями). Сле-

дует учитывать социально-экономический статус, профессию и условия труда пациентов, регион проживания (север, юг), миграционные данные.

Физикальное обследование

Больным СКВ необходимо проведение полного физикального обследования с целью выявления признаков, отражающих распространённость и активность основного заболевания, наличие сопутствующей патологии, степени тяжести поражения внутренних органов и пр.

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови

• Увеличение СОЭ наблюдается часто, но плохо коррелирует с клинической активностью заболевания (может быть в пределах нормы у больных во время обострения и повышаться в период ремиссии). При отсутствии видимых причин для увеличения СОЭ следует исключить интеркуррентную инфекцию.

• Лейкопения (обычно лимфопения) коррелирует с клинической активностью заболевания.

• Гипохромная анемия может быть следствием хронического воспалительного процесса, скрытого желудочного кровотечения, приёма некоторых лекарственных препаратов. Кумбс-положительная аутоиммунная гемолитическая анемия развивается редко, в основном при активных формах болезни.

• Тромбоцитопения обычно наблюдается у пациентов с вторичным АФС. Очень редко возникает аутоиммунная тромбоцитопения, связанная с синтезом антител к тромбоцитам.

Анализ мочи. Выявляют протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, цилиндрурию, степень выраженности которых зависит от клинико-морфологического варианта волчаночного нефрита.

Биохимический анализ крови. Отклонения биохимических показателей неспецифичны, зависят от характера поражения внутренних органов в различные периоды болезни. Увеличение уровня СРБ не характерно, в большинстве случаев отражает развитие сопутствующей инфекции.

Иммунологические исследования

• АНФ или антиядерный фактор в высоком титре выявляют у 95% больных СКВ. Отсутствие АНФ ставит под сомнение диагноз СКВ.

• Антитела к двуспиральной ДНК выявляют у 20-60 % больных. Относительно специфичны, повышение уровня коррелирует с активностью заболевания и развитием волчаночного нефрита.

• Антитела к Sm (Smith) выявляют у 10-30 % больных, высоко специфичны. Антитела к малому ядерному рибонуклеопротеину (RNP) чаще определяют у больных с картиной СЗСТ (феномен Рейно, миозит, плотный отёк кистей). Антитела к Ro/SS-A сочетаются с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, лёгочным фиброзом, синдромом Шёгрена. Антитела к La/SS-B часто обнаруживают вместе с антителами к Ro, но их клиническое значение не ясно.

• Антитела к фосфолипидам – АКЛ (увеличение уровня IgG и/или IgM), ВА, ложноположительная реакция Вассермана – характерны для АФС.

• Снижение общей гемолитической активности комплемента (CH50) и его отдельных компонентов (С3 и С4) наблюдается у больных волчаночным

нефритом, коррелирует с активностью нефрита (особенно С3). Снижение СН50 и уровня отдельных белков системы комплемента может быть обусловлено их генетически детерминированным дефицитом.

Инструментальные методы исследования

Опорно-двигательный аппарат (при наличии показаний): рентгенография костей и суставов, УЗИ суставов и мягких тканей, МРТ, денситометрия (определение МПК) – до начала лечения, затем ежегодно.

Дыхательная система: рентгенография органов грудной клетки (не реже 1 раза в год), при наличии показаний – функциональные тесты, бронхоскопия, КТ лёгких, ЭхоКГ (для диагностики лёгочной гипертензии).

Сердечно-сосудистая система: ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ сосудов с измерением толщины комплекса «интима-медиа» и диаметра сонных артерий (выявление субклинических признаков атеросклероза). При наличии показаний – мониторирование ЭКГ по Холтеру, ангиография и пр.

ЖКТ: эзофагогастродуоденоскопия (не реже 1 раза в год), УЗИ органов брюшной полости, при наличии показаний – КТ и МРТ.

Нервная система: МРТ, КТ, электроэнцефалография при наличии показаний.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с гематологическими заболеваниями (гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), системными васкулитами, лимфопролиферативными заболеваниями, другими РЗ (болезнью Шёгрена, первичным АФС, фибромиалгией, ранним РА, ювенильным хроническим артритом), смешанной криоглобулинемией при гепатите С, сывороточной болезнью, синдромом лекарственной волчанки, паранеопластическим синдромом, саркоидозом, воспалительными заболеваниями кишечника, инфекционными заболеваниями (лаймским боррелиозом, туберкулёзом, вторичным сифилисом, инфекционным мононуклеозом, вирусными артритами, ВИЧ-инфекцией, гепатитом В и др.).

Показания к консультации других специалистов

Невролог: уточнение характера и степени поражения нервной системы, подбор симптоматической терапии в случае развития неврологической симптоматики.

Психиатр: назначение симптоматической терапии и решение вопроса о необходимости лечения в специализированном стационаре при наличии психотических расстройств (особенно психоза и депрессии, сопровождающейся суицидальными мыслями).

Окулист: уточнение генеза зрительных нарушений (патология сосудов сетчатки, проявления побочного действия ГК, наличие синдрома Шёгрена).

Акушер-гинеколог: совместное наблюдение в период беременности.

Нефролог: решение вопроса о проведении биопсии почки и гемодиализа.

Формулировка диагноза

При формулировке диагноза необходимо указать вариант течения СКВ, степень активности, перечень клинических симптомов и лабораторных нарушений на момент обследования. Отдельно выносятся сопутствующие заболевания и осложнения.

Пример

СКВ, острое течение, активность 3, поражение почек (люпус-нефрит с нефро-тическим синдромом и сохранной функцией почек), кожи и слизистых оболочек (фотосенсибилизация, «бабочка», язвенный стоматит, ладонные и подошвенные капилляриты), суставов (мигрирующий полиартрит), серозных оболочек (плеврит, перикардит), системы крови (лейкопения, гемолитическая анемия). Двусторонняя нижнедолевая крупозная пневмония, ДНI.

Оценка активности и повреждения при системной красной волчанке

Активность СКВ определяют при помощи индексов с балльной системой оценки. Наиболее часто в клинической практике используют индексы SLAM (System Lupus Activity Measurement) , SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) (табл.14). Оценка активности СКВ при помощи балльной системы наиболее удобна для отражения динамики симптомов в течение определённого промежутка времени (как правило, на фоне лекарственной терапии при проведении клинических испытаний).

Для установления наличия потенциально необратимых поражений различных органов используют индекс повреждения *(SLICC/ACR Damage Index)* (табл. 15). Кумулятивное повреждение – поражение органов и систем органического или функционального характера, накопленное за период болезни. В балльную оценку включают все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно СКВ или развившиеся вследствие проводимой терапии), при этом учитывают только признаки, сохраняющиеся в течение 6 мес. и более.

Таблица 14 - Оценка активности системной красной волчанки по шкале ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement)

Симптомы	Характеристика, подсчёт в баллах
1. Общие проявления (любые из следующих х 0,5 балла)	
Лихорадка	Утренняя температура выше 37,5 'С, не связанная с инфекцией
Усталость	Субъективное ощущение повышенной утомляемости
2. Суставные проявления (любые из следующих хО,5 балла)	
Артриты	Неэрозивный артрит, с поражением двух и более периферических суставов (запястья, дистальные или проксимальные межфаланговые суставы, пястно-фаланговые суставы)
Артралгии	Локализованная боль без объективных симптомов воспаления двух и более периферических суставов
За. Активные кожно-слизистые проявления (любые из следующих х 0,5 балла)	
Эритематозная сыпь в скуловой области	Фиксированная эритема – плоская или возвышающаяся в скуловой области с тенденцией к распространению на носогубную область
Генерализованная сыпь	Пятнисто-папулёзная сыпь, не связанная с приёмом лекарств. Может быть на любом участке тела, не зависит от пребывания на солнце
Дискоидная сыпь	Эритематозная или депигментированная возвышающаяся бляшка с приросшей кератической чешуйкой или фолликулярной пробкой
Кожный васкулит	Включая дигитальные язвы, пурпуру, крапивницу, буллёзные высыпания
Язвы ротовой полости	Язвы во рту или носоглотке, обычно безболезненные, обнаруживаемые врачом
3 b. Развитие кожно-слизистых проявлений х 1 балл, если вышеназванные признаки появляются вновь; если ухудшение признаков после последнего наблюдения – +1 балл	
4. Миозит х2 балла, если подтверждён повышением уровня КФК и/или ЭМГ, или гистологией	

5. Перикардит х1 балла, если перикардит подтверждён с помощью ЭКГ или ЭхоКГ, либо выслушивается шум трения перикарда при аускультации	
6. Кишечные проявления (любые из следующих х 2 балла)	
Васкулит кишечника	Очевидность острого васкулита кишечника
Асептический перитонит	Выпот в брюшной полости при отсутствии инфекции
7. Лёгочные проявления (любые из следующих х 1 балл)	
Плеврит	Адгезивный или экссудативный, подтверждённый аускультативно или рентгенологически
Пневмонит	Единичные или множественные затемнения на рентгенограммах, отражающие активность заболевания и не связанные с инфекцией
Прогрессирующая одышка	
8. Психоневрологические проявления (любые из следующих х 2 балла)	
Головная боль/мигрень	Недавно развившаяся, стойкая или персистирующая, малочувствительная к анальгетикам, но чувствительная к кортикостероидам
Эпиприступы	Малые или большие припадки и хореокинетический синдром, не являющиеся следствием побочного действия лекарств и метаболических нарушений
Инсульт	
Энцефалопатия	Снижение памяти, ориентации, восприятия, способности счёта
Психозы	При отсутствии действия лекарств
9а. Почечные проявления (любые из следующих х 0,5 балла)	
Протеинурия	Суточная протеинурия более 0,5 г/сут
Мочевой осадок	Эритроцитурия, цилиндрурия
Гематурия	Макроскопическая или микроскопическая
Повышение уровня кре-атанина или снижение клиренса креатинина	_
9b. Развитие почечных проявлений х 2 балла, если любой из вышеперечисленных признаков поражения почек выявляют вновь или наблюдают ухудшение по сравнению с последним наблюдением	
10. Гематологические признаки (любые из следующих х 1 балл	
Негемолитическая анемия	Кумбснегативная гипохромная или нормохромная анемия без ретикулоцитоза
Гемолитическая анемия	Кумбс-позитивная гемолитическая анемия с ретикулоцитозом
Лейкопения	Менее 3500, или лимфопения менее 1500 в мкл
Тромбоцитопения	Менее 100 тыс. в мкл
11.СОЭ >25 мм/ч при отсутствии других причин	
12а. Гипокомплементемия (любые из следующих х 1 балл)	
С3	Радиальная диффузия или нефелометрия
СН50	Стандартный гемолитический метод
12b. Развивающаяся гипокомплементемия х1 балл при значительном снижении уровня комплемента (С4) по сравнению с последним наблюдением	

Финальный счёт_____

Таблица 15 - Индекс повреждения при системной красной волчанке «SLICC/ACR Damage Index»

Признак	**Счёт, баллы**

Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке	
Любая катаракта	1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счётом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы	1
Судорожные припадки, требующие лечения более 6 мес	1
Инсульты когда-либо (счёт 2 балла, если >1) или церебральная резекция, не связанная с новообразованием	1-2
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1
Почки	
Клубочковая фильтрация <50 мл/мин	1
Протеинурия >3,5 г/сут	1
Конечная стадия почечного заболевания (вне зависимости от диализа или трансплантации!	3
Легкие	
Лёгочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон над лёгочной артерией)	1
Лёгочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное лёгкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт лёгкого (рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистая система	
Аортокоронарное шунтирование	1
Ш когда-либо (счёт 2 балла, если >1)	1-2
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6)	1
Перикардит в течение 6 мес (или перикардэктомия)	1
Периферические сосуды	
Перемежающаяся хромота в течение 6 месяцев	1
Небольшая потеря ткани («подушечка» пальца)	1
Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) (счёт 2, если больше чем в одном месте)	1-2
Венозный тромбоз с отёком, изъязвлением или венозным стазом	1
Желудочно-кишечный тракт	
Инфаркт/резекция кишечника (ниже двенадцатиперстной кишки), селезёнки, печени или жёлчного пузыря, когда-либо, по любым причинам (счёт 1 балл, если более чем в одном месте)	1-2
Мезентериальная недостаточность	1
Хронический перитонит	1
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
Костно-мышечная система	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскуляр-	1

ный некроз)	
Аваскулярный некроз (счёт 2 балла, если >1)	1-2
Остеомиелит	1
Разрыв сухожилий	1
Кожа	
Рубцовая хроническая алопеция	1
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части головы и подушечек пальцев)	1
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение более 6 мес	1
Половая система	
Преждевременная недостаточность гонад	1
Эндокринная система	
Сахарный диабет (вне зависимости от терапии)	1
Малигнизация	
Исключая дисплазию (счёт 2 балла, если более одной локализации)	1-2

Если миозит, психоневрологические и почечные симптомы — единственные проявления среди пунктов 1-10, следует добавить 2 балла. Если финальный счёт не целое число, округлить до меньшего числа при значении <6 и до большего числа при значении >6. Если финальный счёт >10, округлить до 10.

3.5. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение должно быть максимально индивидуализированным. Для выбора тактики ведения больного необходимо определить ведущий синдром, оценить активность болезни, характер и степень выраженности сопутствующей патологии. Исключительно важно разграничение обострения СКВ и острого инфекционного процесса.

Динамика лабораторных (особенно иммунологических) показателей в большинстве случаев не является основанием для коррекции терапии. Следует помнить, что больные СКВ нередко склонны к развитию аллергических реакций на многие лекарственные средства, в первую очередь антибактериальные (особенно сульфаниламиды).

Цель лечения

• Достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

• Предотвращение поражения жизненно важных органов и систем, в первую очередь почек и ЦНС.

• Улучшение качества жизни.

Показания к госпитализации

• Лихорадка неясного генеза (инфекционные осложнения – одна из наиболее частых причин смерти больных СКВ).

• Боли в грудной клетке.

• Наличие симптомов диффузного поражения ЦНС.

• Выраженные цитопении.

• Активные формы волчаночного нефрита и быстропрогрессирующая почечная недостаточность.

• Острый пневмонит или лёгочное кровотечение.

• Обострение СКВ (при невозможности коррекции лечения на амбулаторном этапе).

Немедикаментозное лечение.

Общие рекомендации: снижение психоэмоциональной нагрузки, уменьшение пребывания на солнце, активное лечение сопутствующих заболеваний. В период обострения заболевания и на фоне лечении цитотоксическими препаратами показана эффективная контрацепция. Противопоказаны пероральные контрацептивные препараты с высоким содержанием эстрогенов, поскольку они могут вызывать обострение СКВ. Следует избегать введения вакцин и лечебных сывороток. С целью профилактики остеопороза рекомендовано прекращение курения, употребление пищи с высоким содержания кальция, физические упражнения. Для профилактики атеросклероза показана диета с низким содержанием жиров и холестерина, прекращение курения, контроль массы тела, физические упражнения.

Медикаментозное лечение

Наиболее важные лекарственные средства для лечения СКВ – ГК, цитотоксические препараты, гидроксихлорохин, НПВП.

Глюкокортикоиды

ГК короткого действия (преднизолон и метилпреднизолон) – наиболее эффективные лекарственные средства для лечения СКВ. Доза ГК зависит от активности заболевания.

• Больным с низкой активностью заболевания назначают небольшие дозы ГК (преднизолон <10 мг/сут).

• При умеренной активности – средние дозы (20-40 мг/сут.) в течение 4 нед. с постепенным снижением до поддерживающей дозы.

• При высокой активности болезни и тяжёлом поражении ЦНС, почек, системы крови (тромбоцитопении, гемолитическая анемия) назначают высокие дозы ГК в сочетании с цитотоксическими препаратами. Абсолютное показание для назначения высоких доз ГК [1 мг/(кгхсут.) и более] – быстро прогрессирующее поражение жизненно важных органов. Длительность приёма высоких доз ГК варьирует от 4 до 12 нед в зависимости от выраженности клинического эффекта. Снижение дозы следует проводить постепенно, под тщательным клинико-лабораторным контролем, а поддерживающие дозы (5-10 мг/сут.) необходимо принимать в течение многих лет.

Пульс-терапия (500-1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно в течение как минимум 30 мин. 3 дня подряд) показана больным с высокой активностью СКВ с целью достижения быстрого эффекта, а также снижения дозы пероральных ГК.

Цитотоксические препараты

Показания к включению в комплексное лечение больных СКВ цитотоксических препаратов: активный волчаночный нефрит; высокая общая активность болезни; резистентность к ГК, развитие побочных реакций на ГК на ранних этапах лечения (например, явления гиперкортицизма у подростков), необходимость быстрого снижения или уменьшения поддерживающей дозы преднизолона, превышающей 15-20 мг/сут. Цитотоксические препараты следует применять длительно (до нескольких лет), при этом регулярное наблю-

дение и индивидуальный подбор дозы позволяют значительно уменьшить количество побочных реакций и осложнении.

Циклофосфамид – препарат выбора при волчаночном нефрите и тяжелом поражении ЦНС. Назначение циклофосфамида ежемесячно по 0,5-1,0 *т/и* внутривенно капельно в течение 6 мес., а затем каждые 3 мес. в течение двух лет в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (по 1,0 г/сут последовательно в течение трёх дней) и пероральным приёмом ГК (преднизолон 40-60 мг/сут.) позволяет увеличить выживаемость больных пролиферативным волчаночным нефритом в большей степени, чем монотерапия ГК (в том числе пульс-терапия) или комбинирование ГК с азатиоприном. В большинстве случаев применение циклофосфамида позволяет контролировать клинические проявления СКВ, рефрактерные к монотерапии высокими дозами ГК (тромбоцитопения, поражение ЦНС, лёгочные геморрагии, системный васкулит).

Азатиоприн следует использовать для поддержания индуцированной циклофосфамидом ремиссии волчаночного нефрита, лечения резистентных к ГК форм аутоиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении и торпидных поражений кожи. Комбинированная терапия азатиоприном и ГК способствует повышению общей выживаемости больных волчаночным нефритом. Стандартная терапевтическая доза азатиоприна составляет 2-3 мг/(кгхсут.). Максимальный эффект на фоне лечения данным препаратом проявляется не ранее 6-9 мес.

Микофенолата мофетил благодаря наличию цитостатической (а не цитотоксической) активности вызывает побочные эффекты реже, чем азатиоприн. Терапевтическая доза составляет 2-3 г/сут. и разделяется на 2 приема с интервалом в 12 ч., поддерживающая доза – 1 г/сут.

Метотрексат назначается при рефрактерном к монотерапии ГК волчаночном артрите и поражениях кожи.

Циклоспорин в дозе <5 мг/(кгхсут.) – препарат второго ряда при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным волчаночным нефритом, и тромбоцитопении.

Нестероидные противовоспалительные препараты НПВП в стандартных терапевтических дозах можно применять для лечения мышечно-скелетных проявлений СКВ, лихорадки и умеренно выраженного серозита. У пациентов с вторичным АФС НПВП следует использовать с осторожностью, так как они могут способствовать развитию тромбозов у больных со склонностью к гиперкоагуляции.

Аминохинолиновые производные

Гидроксихлорохин используют при поражениях кожи, суставов и конституциональных нарушениях. Его применение позволяет предотвратить развитие обострений СКВ. Кроме того, гидроксихлорохин снижает уровень липидов и уменьшает риск тромботических осложнений. Необходимо проведение полного офтальмологического обследования 1 раз в год в связи с риском развития ретинопатии (1:5000).

Экстракорпоральные методы лечения

• **Плазмаферез** показан при цитопении, криоглобулинемии, васкулите, поражении ЦНС, тромботической тромбоцитопенической пурпуре. Метод

используется для лечения наиболее тяжёлых больных с быстропрогрессирующим поражением жизненно важных органов (пневмонит, поражение ЦНС, быстропрогрессирующий люпус-нефрит с почечной недостаточностью) в сочетании с активной терапией циклофосфамидом и ГК.

• **Синхронная интенсивная терапия** – наиболее эффективный метод лечения критических состояний и прогностически неблагоприятных вариантов СКВ.

Внутривенный иммуноглобулин

Внутривенный иммуноглобулин применяют у больных СКВ с тяжёлым поражением ЦНС, при выраженной тромбоцитопении, присоединении бактериальной инфекции. Схемы применения препарата в настоящее время не стандартизированы: обычно доза внутривенного иммуноглобулина варьирует от 0,4 до 2 г/(кгхсут.) в течение 4-5 дней.

Дифференцированная терапия системной красной волчанки

Поражение кожи

• При кожных поражениях показаны:

- низкие дозы ГК (преднизолон 7,5-10,0 мг/сут.);
- гидроксихлорохин (400 мг/сут.);
- местные ГК, но необходимо избегать применения фторированных препаратов, особенно на область лица, в связи с риском развития атрофии кожи;
- солнцезащитные кремы (против а- и В-ультрафиолетовых лучей).

• При генерализованном поражении кожи, резистентном к комбинированной терапии низкими дозами ГК и гидроксихлорохина, используют азатиоприн в дозе 2-3 мг/(кгхсут.) или метотрексата 7,5-15,0 мг/нед.

• При генерализованном кожном васкулите или буллёзном поражении кожи показано болюсное введение циклофосфамида (0,5-1,0 г/м^2) в сочетании с метилпреднизолоном (1 г). При неэффективности – синхронная интенсивная терапия.

Артралгии и артриты

• Низкие дозы ГК (<10 мг/сут преднизолона).

• Гидроксихлорохин (200-400 мг/сут.).

• НПВП в стандартных дозах. У пациентов с АФС необходимо с осторожностью использовать селективные НПВП.

• При наличии резистентности к терапии ГК, гидроксихлорохином и НПВП – метотрексат 7,5-15,0 г/нед.

Полисерозит (плеврит/перикардит)

• Преднизолон в дозе 0,25-0,5 мг/(кгхсут.).

• НПВП в стандартных дозах.

• При неэффективности – пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с азатиоприном.

• При частых рецидивах серозита – внутривенный иммуноглобулин (0,5 г/кг в течение 5 последовательных дней).

Пневмонит

• Пульс-терапия метилпреднизолоном (1 г) в сочетании с циклофосфамидом (0,75-1,0 г/м^2) с последующим назначением ГК *per os:* преднизолон в дозе 1 мг/(кгхсут.).

• При альвеолярном кровотечении показан плазмаферез с последующим введением метилпреднизолона (1 г) и циклофосфамида (1 г/м^2).

Аутоиммунная гемолитическая анемия

• Преднизолон 1 мг/(кгхсут.).

• В случае выраженного (менее 70 г/л) и быстро прогрессирующего снижения уровня гемоглобина необходимо проведение пульс-терапии метилпреднизолоном (1 г в течение трёх последовательных дней).

• При неэффективности ГК-терапии – азатиоприн в дозе 2-3 мг/(кгхсут.).

• У пациентов с тяжёлой быстро прогрессирующей гемолитической анемией, рефрактерной к глюкокортикоидной терапии, – циклофосфамид (0,75-1,0 г/м^2).

Тромбоцитопения (уровень тромбоцитов ниже 50х10^9/л)

• Преднизолон в дозе 1 мг/(кгхсут).

• При быстром снижении уровня тромбоцитов – пульс-терапия метилпреднизолоном (1 г в течение трёх последовательных дней).

• При отсутствии в течение 1 недели эффекта на фоне ГК-терапии – пульс-терапия циклофосфамидом или азатиоприном в дозе 2-3 мг/(кгхсут). Выбор иммуносупрессивного препарата зависит от выраженности и скорости прогрессирования тромбоцитопении, а также от наличия других проявлений СКВ (при нефрите показан циклофосфамид).

• При неэффективности иммуносупрессивной терапии, выраженном снижении уровня тромбоцитов (ниже 25х10^9/л) и наличии геморрагического синдрома показано применение внутривенного иммуноглобулина [0,5 г/(кгхсут.) в течение 3-5 последовательных дней].

• При тромботической тромбоцитопенической пурпуре показан плазмаферез в сочетании с введением свежезамороженной плазмы и пульс-терапией ГК.

Лейкопения

• Не требует специального лечения.

• При агранулоцитозе показана пульс-терапия метилпреднизолоном (не менее 1,0 г).

Нервно-психические нарушения

• Преднизолон 1 м/(кгхсут.) в сочетании с циклофосфамидом (ежемесячное болюсное введение 0,5-1,0 г/м^2). При развитии побочных реакций на фоне лечения циклофосфамидом или наличии противопоказаний для его применения используют азатиоприн в дозе 2-3 мг/(кгхсут.).

• При развитии угрожающих жизни состояний (кома, поперечный миелит, эпистатус) показан плазмаферез в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (не менее 1 г) и циклофосфамидом (не менее 1 г/м^2).

Волчаночный нефрит

Выбор схемы лечения и его продолжительности основан на оценке результатов гистологического исследования (морфологический класс волчаночного нефрита, индексы активности и хронизации) и лабораторных пока-

зателей (уровни протеинурии и сывороточного креатинина). Выделяют индукционную (продолжительностью 3-6 мес.) и поддерживающую фазы лечения (табл. 16).

• Для профилактики обострения СКВ возможно назначение низких доз преднизолона (менее 10 мг/сут).

• При обострении СКВ показано увеличение дозы ГК, при необходимости – проведение пульс-терапии ГК; при выраженной тромбоцитопении, рефрактерной к ГК, показан внутривенный иммуноглобулин.

Хирургическое лечение

При тяжёлом поражении опорно-двигательного аппарата проводят эндопротезирование суставов. При наличии сопутствующей патологии показания и противопоказания к хирургическому лечению не отличаются от общепринятых.

Экспертиза нетрудоспособности

Трудоспособность больных зависит от характера течения заболевания, степени остроты процесса, тяжести поражения внутренних органов (в первую очередь почек и ЦНС). Определение групп инвалидности проводится в соответствии с общепринятой классификацией и критериями, используемыми при осуществлении медико-социальной экспертизы.

Диспансерное наблюдение

Больные подлежат постоянному диспансерному наблюдению с целью выявления признаков обострения заболевания и поражения внутренних органов.

Рекомендации для пациента

• Регулярный контакт с медицинским персоналом для получения консультативной помощи по любым вопросам, регулярные медицинские обследования.

• Изменение образа жизни в связи с хроническим характером заболевания (в том числе решение вопроса профессиональной ориентации и трудоустройства), адекватные дозированные физические нагрузки.

• Соблюдение режима труда и отдыха, диеты, рекомендованных схем лечения [в том числе отказ от нетрадиционных («народных») методов лечения].

• Исключение воздействия факторов, способствующих обострению заболевания.

Таблица 16 - Рекомендуемые схемы терапии волчаночного нефрита

Индукционная терапия	**Поддерживающая терапия**
Пролиферативный волчаночный нефрит (лёгкая форма)	
ГК 0,5-1 мг/кг в сутки в течение 4-6 нед в виде монотерапии с последующим снижением до 0,125 мг/кг в сутки в течение 3 мес	ГК 0,125 мг/кг в сутки в виде монотерапии
ГК 0,5-1 мг/кг в сутки + азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг в сутки	ГК 0,125 мг/кг в сутки + азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг в сутки
При отсутствии эффекта в течение 3 мес – более интенсивные схемы	
Пролиферативный волчаночный нефрит (умеренная тяжесть)	
ГК в дозе 0,5 мг/кг в сутки + микофенолата мофетил (2 г/сут)	Микофенолата мофетил 1,5-1 г/сут + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, или
ГК 0,5 мг/кг в сутки + азатиоприн	Азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг в сутки +

	ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, или
Циклофосфамид в/а ежемесячно (7 введений по 500-1000 мг/м^2, а виде монотерапии или в комбинации с 1000 мг метилпреднизолона в/в) + ГК (0,5-1 мг/кг в сутки) внутрь, или	Циклофосфамид в/в ежеквартально 500-1000 мг/м^2 в сочетании + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки
Циклофосфамид в/в 1 раз в 2 нед (6 введений по 500 мг (суммарно 3 г) + метилпреднизолон 500-1000 мг в/в) + ГК 0,5 мг/кг в сутки внутрь	
Пролиферативный волчаночный нефрит (тяжёлая форма)	
ГК 1 мг/кг в сутки + ежемесячное введение Циклофосфамид 500-1000 мг/м^2 + 1000 мг мегилпреднизолона (в течение 6-12 мес), *или*	Циклофосфамид ежеквартально 500-1000 мг/м^2 в течение года + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, или
ГК 1 мг/кг в сутки + микофенолата мофетил 2-3 г/сут, *или*	Микофенолата мофетил 2 г/сут + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, *или*
ГК 1 мг/кг в сутки + ритуксимаб 375 мг/м^2 *в/в* капельно 1 раз а неделю (4 введения)	Азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки) + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки
Мембранозный нефрит (лёгкая форма)	
ГК 0,5-1 мг/кг/сут, *или*	ГК 0,125 мг/кг в сутки в виде монотерапии, *или*
ГК 0,5-1 мг/кг в сутки + азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки)	ГК 0,125 мг/кг в сутки + азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки)
Мембранозный нефрит (умеренная и тяжёлая формы)	
Циклофосфамид внутривенно 1 раз а 2 нед (№ 6) в виде монотерапии+ГК внутрь, *или*	ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки в виде монотерапии, или
ГК 0,5-1 мг/кг в сутки + Циклоспорин (3-5 мг/кг в сутки), *или*	ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки + азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки)
ГК 0,5-1 мг/кг в сутки + азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки), *или*	
ГК 0,5-1 мг/кг в сутки + микофенолата мофетил 1,5-2 г/сут	

Прогноз

В настоящее время прогноз СКВ значительно улучшился: 5-летняя выживаемость достигает 86-95 %, 10-летняя – 70-80 %, 20-летняя – 60-70 %. Тем не менее, смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции.

К факторам неблагоприятного прогноза относят поражение почек (особенно диффузный пролиферативный гломерулонефрит), АГ, мужской пол, начало заболевания в возрасте до 20 лет, сопутствующий АФС, высокую активность заболевания, высокие значения индекса повреждения, присоединение инфекции, осложнения лекарственной терапии.

РАЗДЕЛ IV. **ТЕСТЫ**

1.0. ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ БОЛЕЗНЕННОСТИ В ОБЛАСТИ КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНЫХ СУСТАВОВ С ДЛИТЕЛЬНО ТЕКУЩИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ МОНОАРТРИТОМ КРУПНОГО СУСТАВА ОСЕВОГО СКЕЛЕТА СЛЕДУЕТ ЗАПОДОЗРИТЬ

1) болезнь Лайма
2) псориатический артрит
3) болезнь Бехтерева
4) ревматоидный артрит
5) остеохондроз пояснично-крестцового отдела

2.0. ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПРОФИЛАКТИКУ ОСТЕОПОРОЗА, ИХ СЛЕДУЕТ НАЧИНАТЬ

1) после 35
2) в любом возрасте
3) через 5 лет после наступления менопаузы
4) после 45 лет за 3-5 лет до наступления менопаузы
5) после наступления менопаузы

3.0. К ОСНОВНЫМ ДИАГНОСТИЧЕСКИМ КРИТЕРИЯМ ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ ОТНОСЯТСЯ

1) кардит
2) полиартрит
3) хорея
4) подкожные ревматические узелки
5) верно все

4.0. ПО ДАННЫМ ЭХОКГ У БОЛЬНЫХ С МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИЕЙ МОГУТ БЫТЬ ВЫЯВЛЕНЫ

1) дилатация левого желудочка
2) дилатация левого предсердия
3) расширение корня аорты
4) верно 1, 2
5) верно все

5.0. В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ БЕХТЕРЕВА ПРИ КЛИНИЧЕСКОМ ПРЕДПОЛОЖЕНИИ РЕШАЮЩИМ ПОДТВЕРЖДЕНИЕМ ДИАГНОЗА БУДЕТ

1) длительное повышение СОЭ
2) гипохромная анемия
3) повышение СРБ
4) выявление HLA 27 антигенов
5) повышение активности лизосомальных ферментов

6.0. К МАЛЫМ КРИТЕРИЯМ ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ ОТНОСЯТ ВСЕ, КРОМЕ

1) артралгии
2) кардита

3) лихорадки

4) предшествующего ревматизма или ревматической болезни сердца

5) увеличения СОЭ, С-реактивного белка

7.0. КАКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВХОДЯТ В ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

1) гемолитическая анемия с ретикулоцитозом

2) лейкопения менее 4000/мл.

3) тромбоцитопения менее 100000/мл.

4) лимфопения менее 1500/мл.

5) верно все

8.0. ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

1) ГКС

2) НПВС

3) препараты золота

4) цитостатики

5) делагил

9.0. ДЛЯ РЕВМАТИЧЕСКОГО ПОЛИАРТРИТА ХАРАКТЕРНО ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННОЕ, КРОМЕ

1) острого синовиита

2) сопутствующей лихорадки

3) «летучего» характера поражения суставов

4) преимущественного поражения мелких и средних суставов

5) характерно все

10.0. МУЖЧИНА 64 ЛЕТ. В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНИХ 3-Х ЛЕТ БЕСПОКОЯТ БОЛИ В ОБОИХ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВАХ, НАИБОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫЕ ПРИ ПЕРВЫХ ДВИЖЕНИЯХ ПОСЛЕ ОТДЫХА. С ТРУДОМ ВСТАЕТ СО СТУЛА. ВЫЯВЛЕНО ОГРАНИЧЕНИЕ СГИБАНИЯ И ВНУТРЕННЕЙ РОТАЦИЕЙ В ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВАХ. ЧТО ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННОГО ВЫ СЧИТАЕТЕ НАИБОЛЕЕ ПРАВИЛЬНЫМ СОВЕТОМ ДАННОМУ ПАЦИЕНТУ

1) санаторно-курортное лечение

2) занятие бегом трусцой

3) введение в тазобедренные суставы кеналога

4) упражнение лежа на объем движений

5) правильно 1, 3

11.0. ВЫЗОВ УЧАСТКОВОГО ТЕРАПЕВТА НА ДОМ. БОЛЬНОЙ 43 ГОДА, ЖАЛОБЫ НА БОЛЬ В ПРАВОЙ СТОПЕ. ИЗ АНАМНЕЗА НА КАНУНЕ УПОТРЕБЛЯЛ В ПИЩУ ШАШЛЫКИ, КРАСНОЕ ВИНО В БОЛЬШОМ КОЛИЧЕСТВЕ. БОЛЬ ЛОКАЛИЗОВАЛАСЬ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО В ОБЛАСТИ I-II ПЛЮСНЕФАЛАНГОВЫХ СУСТАВОВ ПРАВОЙ СТОПЫ. КОЖА НАД СУСТАВОМ ГИПЕРЕМИРОВАНА, ГОРЯЧАЯ НА ОЩУПЬ, ПАЛЬПАЦИЯ РЕЗКО БОЛЕЗНЕННАЯ, ДВИЖЕНИЕ РЕЗКО ОГРАНИЧЕНО. ПОДОБНЫЕ ЖАЛОБЫ ПОЯВИЛИСЬ ВПЕРВЫЕ. ВАША ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

1) пункция сустава

2) клинический анализ крови
3) анализ крови на мочевую кислоту
4) рентгенограмма стоп
5) анализ суточной мочи на мочевую кислоту

12.0. ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ РАНЕЕ ВСЕГО ПОРАЖАЮТСЯ СУСТАВЫ
1) локтевые
2) позвоночные
3) крестцово-подвздошные
4) проксимальные межфаланговые суставы кистей
5) коленные

13.0. ПРИЕМ ГКС ВЫЗЫВАЕТ СЛЕДУЮЩИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ
1) мышечная слабость
2) присоединение вторичной инфекции
3) гипергликемия
4) угнетение функции коры надпочечников
5) все перечисленные

14.0. ДЛЯ КАКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ХАРАКТЕРНО: УТРЕННЯЯ СКОВАННОСТЬ МЕНЕЕ 30 МИНУТ, БОЛЬ МЕХАНИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА, ТУГОПОДВИЖНОСТЬ; ОГРАНИЧЕНИЕ ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВА, КРЕПИТАЦИЯ; ПРИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ – СУЖЕНИЕ СУСТАВНОЙ ЩЕЛИ, СУБХОНДРИАЛЬНЫЙ ОСТЕОСКЛЕРОЗ, ОСТЕОФИТЫ
1) ревматоидный артрит
2) подагрический артрит
3) реактивный артрит
4) деформирующий остеоартроз
5) верно 2, 4

15.0. ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ РЕАКТИВНОГО СИНОВИИТА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ
1) урикозурические препараты
2) хондропротекторы
3) НПВП
4) цитостатики
5) нет правильного ответа

16.0. ЖЕНЩИНА 52 ЛЕТ ОБРАТИЛАСЬ С ЖАЛОБАМИ НА БОЛИ В ОБОИХ КОЛЕННЫХ СУСТАВАХ МЕХАНИЧЕСКОГО РИТМА, КОТОРЫЕ БЕСПОКОЯТ В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНИХ 7 МЕСЯЦЕВ. ОБ-НО: УМЕРЕННАЯ БОЛЕЗНЕННОСТЬ В ПРОЕКЦИИ СУСТАВНОЙ ЩЕЛИ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ БЕЗ ПРИЗНАКОВ ВОСПАЛЕНИЯ. НА РЕНТГЕНОГРАММЕ ВЕРОЯТНЕЕ ВСЕГО ОБНАРУЖИТСЯ
1) несимметричное сужение суставной щели
2) околосуставной остеопороз
3) отсутствие околосуставной щели
4) эрозии суставного хряща
5) дефекты костной ткани в области сустава

17.0. ПАЦИЕНТУ 66 ЛЕТ ВПЕРВЫЕ ВЫСТАВЛЕН ДИАГНОЗ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ. КУРИТ ПО ПАЧКЕ СИГАРЕТ В ДЕНЬ, ВЫПИВАЕТ ПО 2-3 РЮМКИ ВОДКИ ЕЖЕДНЕВНО. СТРАДАЕТ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ПОЛУЧАЕТ МОНОПРИЛ И МАНИНИЛ). ВЕС 102, РОСТ 170 СМ. ЧТО ЯВЛЯЕТСЯФАКТОРОМ РИСКА ОСТЕОАРТРОЗА У ДАННОГО ПАЦИЕНТА

1) курение
2) артериальная гипертония
3) сахарный диабет
4) ожирение
5) злоупотребление алкоголем

18.0. ДЛЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ ХАРАКТЕРНО ОСЛОЖНЕНИЕ

1) общий атеросклероз сосудов
2) нарушения углеводного обмена
3) амилоидоз
4) микоз
5) порфирия

19.0. У ПАЦИЕНТКИ 73 ЛЕТ ОТМЕЧАЮТСЯ ПЛОТНЫЕ КОСТНЫЕ РАЗРАСТАНИЯ В ОБЛАСТИ ДИСТАЛЬНЫХ МЕЖФАЛАНГОВЫХ СУСТАВОВ КИСТЕЙ, УМЕРЕННО БОЛЕЗНЕННЫЕ. КАК НАЗЫВАЮТСЯ

1) ревматоидные узелки
2) тофусы
3) узелки Гебердена
4) узелки Бушара
5) нет правильного ответа

20.0. ЧТО ИЗ НИЖЕПЕРЕЧИСЛЕННОГО НАИБОЛЕЕ ЧЕТКО УКАЗЫВАЕТ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ХАРАКТЕР СУСТАВНЫХ БОЛЕЙ

1) болезненность при движении
2) крепитация
3) пролиферативная дефигурация сустава
4) припухлость и локальное повышение температуры над суставом
5) нестабильность суставов

21.0. ПРИ КАКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ МОЖНО ОБНАРУЖИТЬ УЗЕЛКИ ГЕБЕРДЕНА

1) ревматоидный артрит
2) псориатический артрит
3) подагра
4) остеоартроз
5) остеопороз

22.0. ДЛЯ ВОЛЧАНОЧНОГО ПОЛИАРТРИТА ХАРАКТЕРНО ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННОЕ, КРОМЕ

1) постепенного начала
2) симметричности поражения
3) утренней скованности, превышающей по продолжительности 30 минут
4) частых значительных деформаций
5) сочетания с внесуставной симптоматикой

23.0. НА ПРИЕМ К УЧАСТКОВОМУ ТЕРАПЕВТУ ОБРАТИЛАСЬ ЖЕНЩИНА С ЖАЛОБАМИ НА СЛАБОСТЬ, БЫСТРУЮ УТОМЛЯЕМОСТЬ, ОДЫШКУ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ, ПОЯВЛЯЮЩИЕСЯ К ВЕЧЕРУ ОТЕКИ НА ТЫЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ СТОП. КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ БЛЕДННЫЕ, ТОНЫ СЕРДЦА ПРИГЛУШЕНЫ, ВЫСЛУШИВАЕТСЯ ГРУБЫЙ СИСТОЛИЧЕСКИЙ ШУМ. В АНАМНЕЗЕ В 14 ЛЕТ ПЕРВАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ АТАКА, ПРОТЕКАЮЩАЯ С ПОРАЖЕНИЕМ СУСТАВОВ И ЭНДОКАРДИТОМ. ВАША ТАКТИКА

1) наблюдение в динамике
2) направление на консультацию к ревматологу
3) направление на консультацию к кардиохирургу
4) назначение антибиотиков и фуросемида
5) направление на УЗИ сердца с доплерографией

24.0. ДЛЯ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ ХАРАКТЕРНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

1) умеренный лейкоцитоз
2) положительный С-реактивный белок
3) повышенные титры антистрептолизина-О
4) повышение уровня фибриногена
5) все перечисленные

25.0. МУЖЧИНА 64 ЛЕТ. В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНИХ 3-Х ЛЕТ БЕСПОКОЯТ БОЛИ В ОБОИХ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВАХ, НАИБОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫЕ ПРИ ПЕРВЫХ ДВИЖЕНИЯХ ПОСЛЕ ОТДЫХА. С ТРУДОМ ВСТАЕТ СО СТУЛА. ВЫЯВЛЕНО ОГРАНИЧЕНИЕ СГИБАНИЯ И ВНУТРЕННЕЙ РОТАЦИЕЙ В ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВАХ. ЧТО В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ, ЧТО БЫ ВЕРИФИЦИРОВАТЬ ДИАГНОЗ

1) исследование синовиальной жидкости
2) рентгенографию тазобедренных суставов
3) анамнестические данные о наследственной предрасположенности
4) компьютерная томография тазобедренных суставов
5) исследование лабораторных признаков воспаления

26.0. КАКИЕ ВЫВОДЫ О ПОДКОЖНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ УЗЕЛКАХ НЕ ВЕРНЫ

1) обнаруживаются у 25-30% больных ревматоидным артритом
2) наиболее часто локализуются в области локтевого отростка
3) как правило, ассоциируются с выявлением ревматоидного фактора
4) могут исчезать при назначении базисных противоревматических препаратов
5) обычно сочетается с более легким течением ревматоидного артрита

27.0. У 53-ЛЕТНЕГО БОЛЬНОГО ПОСЛЕ ВОЗВРАЩЕНИЯ ИЗ РЕСТОРАНА НОЧЬЮ ПОЯВИЛИСЬ РЕЗКИЕ БОЛИ В ОБЛАСТИ БОЛЬШОГО ПАЛЬЦА ЛЕВОЙ СТОПЫ, ТЕМПЕРАТУРА 38,3°С. ПРИ ОСМОТРЕ ВЫЯВЛЕНА ПРИПУХЛОСТЬ I ПЛЮСНЕФАЛАНГОВОГО СУСТАВА, ЯРКАЯ ГИПЕРЕМИЯ КОЖИ ВОКРУГ НЕГО. ПРИКОСНОВЕНИЕ К ПАЛЬЦУ ВЫЗЫВАЕТ РЕЗКОЕ УСИЛЕНИЕ БОЛИ. НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЙ ДИАГНОЗ

1) ревматоидный артрит

2) реактивный артрит
3) подагрический артрит
4) ревматоидный артрит
5) нет правильного ответа

28.0. У ЖЕНЩИНЫ 28 ЛЕТ НАБЛЮДАЮТСЯ БОЛИ В МЕЛКИХ СУСТАВАХ КИСТЕЙ С ОГРАНИЧЕНИЕМ ПОДВИЖНОСТИ. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЖДУ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И СКВ КАКОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ БУДЕТ РЕШАЮЩИМ ДЛЯ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

1) повышение СОЭ
2) рентгенологические признаки деструкции околосуставных тканей
3) наличие ревматоидного фактора в сыворотке крови
4) наличие LE-клеток в крови
5) повышение имунноглобулинов и СРБ

29.0. КАКОЙ СИМПТОМОКОМПЛЕКС ПРИ СКВ В НАИБОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ ОПРЕДЕЛЯЕТ ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1) артрит (синовит)
2) кожная эритема
3) кардит
4) васкулит
5) неврит

30.0. МУЖЧИНА 36 ЛЕТ ПРЕДЪЯВЛЯЕТ ЖАЛОБЫ НА РЕЗКИЕ БОЛИ В ЛЕВОМ КОЛЕННОМ СУСТАВЕ С ПОКРАСНЕНИЕМ КОЖИ, ПРИПУХЛОСТЬЮ, ОГРАНИЧЕНИЕМ ПОДВИЖНОСТИ. ПРИ РАССПРОСЕ ВЫЯСНЯЕТСЯ, ЧТО ОКОЛО МЕСЯЦА НАЗАД ОН ЛЕЧИЛСЯ У ЗНАКОМОГО УРОЛОГА ОТ «УРЕТРИТА». ВАША ТАКТИКА

1) рентгенограмма коленного сустава и анализ крови
2) мазок на наличие гонококков
3) анализ крови и анализ мочи
4) консультация ревматолога
5) пункция коленного сустава с введением ГКС

31.0. ПАЦИЕНТ 60 ЛЕТ, КУРИЛЬЩИК СО СТАЖЕМ 30 ЛЕТ, ЖАЛУЕТСЯ НА УПОРНЫЕ ДЛИТЕЛЬНЫЕ АРТРАЛГИИ В КОЛЕННЫХ, ГОЛЕНОСТОПНЫХ И ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВАХ. СУСТАВЫ ИНОГДА ПРИПУХАЮТ, ПРИ ЭТОМ ДВИЖЕНИЕ СТАНОВИТСЯ ОГРАНИЧЕННЫМИ, НО ЭТИ ИЗМЕНЕНИЯ НЕ ДЕРЖАТЬСЯ ДОЛГО. В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ ПОХУДЕЛ НА 8 КГ, БЕСПОКОИТ СНИЖЕНИЕ АППЕТИТА, СЛАБОСТЬ, ПОНИЖЕННОЕ НАСТРОЕНИЕ, ПЛОХОЙ СОН. В ОАК – АНЕМИЯ. ВАША ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ДОЛЖНА ВКЛЮЧАТЬ:

1) только наблюдение
2) обследование с целью выявления специфической патологии суставов
3) обследование для выявления опухолевого процесса
4) обследование для выявления туберкулеза
5) обследование для выявления заболевания крови

32.0. ВЫЗОВ ВРАЧА НА ДОМ. ЖАЛОБЫ НА ПОВЫШЕНИЕ T^0 ТЕЛА $37,6^0$С, МИГРИРУЮЩИЕ БОЛИ В КРУПНЫХ СУСТАВАХ. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ БЕСПОКОЯТ БОЛИ В ПРАВОМ КОЛЕННОМ И ЛЕВОМ ГОЛЕНОСТОПНОМ СУСТАВАХ, КОЖА НАД НИМИ СЛЕГКА ГИПЕРЕМИРОВАНА, ОТЕЧНА, ТЕМПЕРАТУРА ЕЕ ПОВЫШЕНА, ДВИЖЕНИЯ В СУСТАВАХ БОЛЕЗНЕННЫ. НА КОЖЕ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ НЕЯРКИЕ РОЗОВЫЕ ПЯТНА С ПРОСВЕТЛЕНИЯМИ В ЦЕНТРЕ. НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНО ЭТО

1) инфекционно-аллергический полиартрит
2) ревматический артрит
3) болезнь Лайма
4) ревматоидный артрит
5) склеродермия

33.0. ПРОЯВЛЕНИЕМ ОСТЕОАРТРОЗА КАКИХ СУСТАВОВ ЯВЛЯЮТСЯ УЗЕЛКИ БУШАРА

1) локтевого сустава
2) коленного сустава
3) проксимальных межфаланговых суставов кисти
4) дистальных межфаланоговых суставов кисти;
5) первого плюснефалангового сустава

34.0. РЕАКТИВНЫЕ АРТРИТЫ МОГУТ РАЗВИВАТЬСЯ ПОСЛЕ

1) сальмонеллеза
2) ОРВИ
3) урогенитальных инфекций
4) краснухи
5) верно все

35.0. К ХОНДРОПРОТЕКТОРАМ ОТНОСЯТ

1) мелоксикам
2) хондроитина сульфат
3) мидокалм
4) диклофенак
5) верно 1, 2

36.0. ОРИЕНТИРОВОЧНЫЙ СРОК ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

1) 40-60 дней
2) 60-90 дней
3) 25-40 дней
4) 7-14 дней
5) 14-22 дня

37.0. РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР НЕОБХОДИМО ОПРЕДЕЛЯТЬ ДЛЯ

1) подтверждения диагноза ревматоидного артрита у пациентов с полиартритом
2) для оценки прогноза при ревматоидном артрите (высокие титры в начале заболевания, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом)
3) для оценки активности и эффективности терапии ревматоидного артрита

4) верно 1, 2

5) верно все

38.0. К МЕРОПРИЯТИЯМ, СПОСОБСТВУЮЩИМ УЛУЧШЕНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ОТНОСЯТСЯ

1) защита суставных структур

2) ортопедические аппараты

3) физиотерапия

4) верно 2, 3

5) верно все

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ ПО ТЕМЕ: «РЕВМАТОЛОГИЯ»

1.3 2.4 3.2 4.4 5.4 6.2 7.5 8.2 9.4 10.4 11.5 12.4 13.5 14.4 15.3 16.1 17.4 18.3 19.3 20.4 21.4 22.4 23.5 24.5 25.2 26.5 27.3 28.4 29.4 30.2 31.3 32.2 33.3 34.5 35.2 36.3 37.4 38.5

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. – М.: Медицина, 1993.

Диффузные болезни соединительной ткани: Руководство для врачей / М.: Медицина, 1994. – 544 с.

Лила А.М., Мазуров В.И. Ревматоидный артрит. Современная терапия // Aqua Vitae. – 2000. – № 1. – С. 12-16.

Лила А.М., Новик А.А. Роль иммунологических нарушений в патогенезе ревматических болезней / Иммунодефицитные состояния / Под ред. проф. В.С. Смирнова и проф. И.С. Фрейдлин. – СПб: «Фолиант», 2000. – С. 189-235.

Мазуров В.И., Лила А.М. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). – СПб: «Мед Масс Медиа». – 2000. – 96 с.

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтерра, 2004.

Насонов Е.Л, Противовоспалительная терапия ревматических болезней. – М., 1996.

Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные средства. – М., 2000. – 143 с.

Насонова В.А., Астапенко М.Г. Этиология и патогенез ревматических болезней / Клиническая ревматология. – 1989. – С. 28-53.

Ревматические болезни: Руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – 520 с.

Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-МеАиа, 2005.

Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-МеАиа, 2005.

Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. – М.: Медицина, 2004.

Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. – М.: Медицина, 2004.

Системная энзимотерапия. Современные подходы и перспективы. – СПб: Некоммерческое партнерство издателей Санкт-Петербурга, 1999. – 224 с.

Clements Ph.J., FurstD.E. Systemic Sclerosis / Ed. Lippincott, II ed. – 2004.

Valentini C, Delia Rossa A., Bombardieri S. et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis: II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 50. – P. 592-598.

СОДЕРЖАНИЕ

Раздел I. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ ……... 3
1.1. Эпидемиология и классификация …… 3
1.2. Этиология и патогенез …….. 5
1.3. Клиническая картина …… 12
1.4 Диагностика, критерии постановки диагноза и дифференциальная диагностика …… 18
1.5 Основные принципы лечения …….. 27

Раздел 2. СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ ……... 39
2.1. Классификация …….. 39
2.2. Этиология патогенез …… 42
2.3. Основные симптомы и синдромы …… 43
2.4. Диагностика, критерии постановки диагноза и дифференциальная диагностика ……... 49
2.5. Основные принципы лечения …….. 55

Раздел 3. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА ……. 61
3.1 Классификация …….. 61
3.2. Этиология и патогенез …….. 62
3.3. Клиническая картина …… 64
3.4. Диагностика, критерии постановки диагноза и дифференциальная диагностика ……... 73
3.5. Основные принципы лечения …….. 79

Раздел 4. ТЕСТЫ …… 86

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ ПО ТЕМЕ: «РЕВМАТОЛОГИЯ» ……. 93

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ …….. 94

**Уракова Тамара Юрьевна, Даутов Юрий Юнусович,
Ожева Разиет Шумафовна, Зезарахова Марият Джамбулетовна,
Теунова Дана Нурбиевна, Тхакушинов Рустэм Аскарбиевич,
Тхакушинов Ибригим Аскарбиевич**

ДИФФУЗНЫЕ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Учебно-методическое пособие

Подписано в печать 25.02.2014 г.
Формат бумаги 60x84 1/16. Бумага ксероксная. Гарнитура Таймс.
Усл. печ. л. 6,0. Заказ №046. Тираж 100 экз.

Издательство МГТУ
385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 191