

МАМАСАИДОВ А.Т., САКИБАЕВ К.Ш.

ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Учебная монография

*Посвящается 10 летнему юбилею отделения ревматологии
Ошской межобластной объединенной клинической больницы
(2004-2014 г.г.)*

УДК 616
ББК 54.191
М 22

Рецензенты:

Юсупов Ф.А. – заведующий кафедрой неврологии
Ошского государственного Университета, д-р мед.наук,
профессор.

Абдурашитова Д.И. – доцент кафедры терапии Южного
филиала Кыргызского государственного медицинского
института переподготовки и повышения квалификации,
канд. мед. наук, доцент.

Мамасаидов А.Т., Сакибаев К.Ш.

М 22 Основы клинической ревматологии: Учебная монография. –
Ош: 2014. –192с.

ISBN 978-9967-03-845-5

Учебная монография содержит современные данные по
диагностике и лечению наиболее распространенных и известных
ревматических заболеваний.

Учебная монография рассчитана для практикующих врачей,
врачей–интернов, клинических ординаторов, аспирантов и
преподавателей высших медицинских учебных заведений, а также
может быть полезным для студентов медицинских ВУЗов старших
курсов.

М 4108040700-12

ISBN978-9967-03-845-5

УДК 616

ББК 54.191

© Мамасаидов А.Т.,
2014

Об авторах:

Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Южного филиала Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации (ЮФКГМИПиПК), заведующий кафедрой внутренних болезней №1 Ошского государственного университета, председатель Ассоциации ревматологов Кыргызской Республики, член Евразийской ассоциации ревматологов, Европейской противоревматической лиги и редакционного совета Центрально-Азиатского медицинского журнала.

Сакибаев Кыязбек Шерикбаевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением ревматологии Ошской межобластной объединенной клинической больницы, доцент кафедрой внутренних болезней №1 Ошского государственного университета, член Ассоциации ревматологов Кыргызской Республики, член Кыргызской Ассоциации по Остеопорозу и член Евразийской ассоциации ревматологов

Оглавление

Базисные методы лечения.....	5
Базисные противовоспалительные препараты (БПВП).....	5
Генно-инженерные биологические препараты.....	13
Хондропротективные препараты.....	21
Антигиперурекимические препараты.....	22
Антифиброзные препараты	23
Антикоагулянты и антиагреганты.....	24
Симптоматические методы лечения.....	25
НПВП.....	25
Глюкокортикостероиды.....	31
Глюкокортикостероиды внутрисуставно.....	34
Острая ревматическая лихорадка (ревматизм).....	37
Хроническая ревматическая болезнь сердца	44
Ревматоидный артрит.....	45
Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева).....	79
Реактивные артриты (синдром Рейтера).....	90
Остеоартроз (остеоартрит).....	96
Остеохондроз.....	
Подагра.....	103
Системная красная волчанка.....	111
Системная склеродермия.....	128
Болезнь (синдром) Шегрена.....	137
Дерматомиозит.....	144
Системные (первичные) васкулиты.....	153
Гемморагический васкулит.....	164
Гранулематоз Вегенера.....	166
Узелковый полиартериит.....	168
Гигантоклеточный артериит	170
Неспецифический аортоартериит (Артериит Такаясу).....	172
Болезнь Бехчета.....	174
Ревматические заболевания и беременность	178
СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	187

Базисные методы лечения

В свою очередь базисные методы лечения включают в себя применение базисных противовоспалительных препаратов.

Базисные противовоспалительные препараты

Эта разная по происхождению и фармакодинамике группа лекарственных средств, обладающая болезнь-модифицирующим действием и воздействующая на основные звенья иммунопатогенеза воспалительных аутоиммунных РЗ.

Как правило, это группа лекарств при наличии клинического эффекта и отсутствии побочных реакций применяются в течение длительного времени (многих месяцев и лет), часто пожизненно.

В настоящее время к базисным противовоспалительным препаратам (БПВП) относятся метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин, соли золота, Д-пеницилламин, препараты 4-аминохинолинового ряда, цитостатики и генно-инженерные биологические препараты.

Метотрексат

Основным фармакологическим эффектом, обеспечивающим применение метотрексата при аутоиммунных воспалительных РЗ, является противовоспалительное и иммунодепрессивное действие. Противовоспалительный и иммунодепрессивный эффект метотрексата связан с гибелью (апоптозом) пролиферирующих клеток (в частности активированных Т-лимфоцитов), торможением синтеза воспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО-2, а также усилением синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10.

Показания к применению. Наиболее часто метотрексат применяется при РА. Метотрексат при активной стадии РА является препаратом выбора («золотым стандартом» лечения). По сравнению с другими БПВП обладает наилучшим соотношением эффективности/токсичность. На ранних стадиях (менее 2-х лет) РА монотерапия метотрексатом является высокоэффективным методом лечения. При комбинированной терапии БПВП тяжелых форм РА метотрексат является основным препаратом комбинации.

Кроме РА, метотрексат обладает доказанной эффективностью при следующих РЗ: ПсА, АС, ЮРА, СКВ, ПМ (ДМ), системные васкулиты.

Методика к применению. Метотрексат назначают 1 раз в неделю в виде перорального приема, а при отсутствии эффекта и наличии гастропатии назначают парентерально (п/к). Более частый прием (т.е. более одного раза в неделю) не рекомендуется из-за развития частых

токсических явлений. Препарат принимают 2 раза утром и вечером в равных дозах. Начальная доза препарата 10 мг/нед, при нормальной переносимости дозу метотрексата увеличивают на 5 мг/нед. Лечебная доза метотрексата в зависимости от тяжести и активности болезни колеблется от 15 мг/нед до 30 мг/нед. Прием метотрексата в дозе более 30 мг/нед не рекомендуется, так как нарастание эффекта не наступает, но происходит резкое увеличение количества и тяжести побочных эффектов.

Применение фолиевой кислоты. В настоящее время для снижения риска развития побочных эффектов при лечении метотрексатом необходим обязательный прием фолиевой кислоты в дозе 6-12 мг/нед. Фолиевую кислоту принимают по 1-2 мг (1-2 таб) 6 дней в неделю, кроме дня приема метотрексата. При передозировке метотрексата назначается фолининовая кислота в дозе 15 мг каждые 6 часов от 2 до 8 раз до исчезновения признаков передозировки.

Рекомендации по приему метотрексата. Для уменьшения выраженности побочных действий метотрексата больным, принимающим метотрексат, рекомендуется следующее: использовать НПВП короткого действия, уменьшить дозу НПВП до и после метотрексата, перейти на парентеральное введение метотрексата, принимать противорвотные препараты и исключить прием алкоголя.

Противопоказания. Различают абсолютные и относительные противопоказания к назначению метотрексата. Абсолютными противопоказаниями являются болезни печени, тяжелые инфекционные заболевания, беременность, выраженная почечная недостаточность, тяжелое заболевание легких, панцитопения, злокачественные опухоли и выраженный алкоголизм. К относительным противопоказаниям относятся сахарный диабет, начальная стадия почечной недостаточности, цитопения, язва желудка и 12 п-к, наличие ВИЧ-инфекции, начальная стадия алкоголизма, прием других гепатотоксичных лекарств, ожирение.

Побочные эффекты. Во время приема метотрексата возможны различные побочные эффекты, при этом в большинстве случаев эти побочные эффекты возникают из-за ошибок самих больных или врачей и фармацевтов.

Рекомендации по профилактике побочных эффектов при терапии метотрексатом

Побочные эффекты	Время и причина возникновения	Рекомендации
Оппортунистические инфекции	В любое время	При легкой инфекции продолжение лечения, при тяжелой – его прекращение
Желудочно-кишечные:	В любое время в	Снижение дозы,

тошнота/рвота, язвы, анорексия, диспепсия	зависимости от дозировки	переход на парентеральное введение препарата
Алопеция	В начале лечения	Снижение дозы, при выраженной - прекращение лечения
Гематологические: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия	В любое время и при почечной недостаточности	Прекращение лечения
Пневмонит	Обычно в первый год терапии	Прекращение лечения, прием ГК 60 мг/сут
Кожная сыпь	В начале лечения	Снижение дозы, при выраженной - прекращение лечения
Поражение печени (фиброз)	У носителей вируса гепатита В и С	Отмена терапии

Факторы риска развития побочных реакций. К факторам риска развития побочных реакций на фоне лечения метотрексатом относятся отсутствие фолиевой кислоты в терапии, высокие дозы метотрексата, нарушение функций почек и потребление алкоголя.

Лефлуномид

Лефлуномид – это отдельный и особый вид БПВП, специально разработанный для лечения РА.

Основной механизм противовоспалительного и иммунодепрессивного действия лефлуномида связан с подавлением синтеза пиримидиновых нуклеотидов в поздней стадии G₁-клеточного цикла, что приводит к снижению синтеза воспалительных медиаторов (цитокинов) и матриксных металлопротеиназ, вызывающих деструкцию суставов.

В связи с тем, что механизм действия лефлуномида и метотрексата различны, то это является теоретической предпосылкой комбинации этих двух препаратов.

Показания к применению. Основным показанием к применению лефлуномида является неэффективность, плохая переносимость или наличие противопоказаний для назначения метотрексата при РА. Хотя, как указано выше, лефлуномид был специально разработан для лечения РА, данный препарат может быть использован также для лечения ПсА, СКВ и системных васкулитах.

Лефлуномид назначают по 100 мг/сут в течение 3-х дней (фаза насыщения), затем по 20 мг/сут в течение длительного времени. Но в последние годы появляются рекомендации не использовать фазу насыщения и с первых дней использовать дозу 20 мг/сут.

Перед назначением и каждые 2 месяца в ходе лечения этим препаратом необходимо определять общий анализ крови, АЛТ, АСТ и креатинин.

Побочные эффекты

Побочные эффекты лефлуномида и рекомендации по их профилактике

Побочные эффекты	Частота, %	Рекомендации
Желудочно-кишечные: тошнота, диарея, рвота	<10	Снижение дозы препарата
Нарушение функции печени: увеличение концентрации АЛТ, реже в сочетании с АСТ	<10	Снижение дозы или отмена препарата (в зависимости от выраженности)
Алопеция	<10	Снижение дозы или отмена препарата (-/-)
Кожная сыпь	<10	Снижение дозы или отмена препарата (-/-)
Дестабилизация АД	<10	Коррекция гипотензивной терапии
Гематологические: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения	<1	Прекращение лечения, если лейкоциты $<4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $<1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<150 \times 10^9/\text{л}$
Желтуха/печеночная недостаточность	<0,01	Прекращение лечения
Поражение слизистых оболочек, кожная сыпь и алопеция выраженные	<0,01	Прекращение лечения, назначение холестирамина в дозе 24 г/сут 10 дней

Сульфасалазин

Сульфасалазин – это производное 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина, обладающих соответственно противовоспалительным и противомикробным действием.

Противовоспалительный эффект сульфасалазина обусловлен подавлением фактора транскрипции NF-κB, играющего главную роль в регуляции синтеза воспалительных цитокинов. Вышеуказанное действие сульфасалазина приводит к апоптозу (гибели) макрофагов и хематаксису.

Показания к назначению. В качестве базисного средства сульфасалазин применяют при РА в случаях неэффективности или непереносимости метотрексата.

Сульфасалазин назначают перорально, при этом препарат принимают во время еды. Начальная доза сульфасалазина составляет 500 мг/сут. Начальную дозу принимают в течение одной недели, затем дозу препарата увеличивают по 500 мг/сут каждую неделю. Лечебная доза составляет по 1000 мг 2 раза в сутки. Эффект сульфасалазина проявляется через 6-8 нед.

Побочные эффекты.

Побочные эффекты сульфасалазина

Побочные эффекты	% больных	Рекомендации
<i>На ранних этапах лечения</i>		
Сыпь/язвы слизистых	5-10	Снижение дозы или прекращение приема
Тошнота/рвота/ диспепсия	10-15	Снижение дозы
Боли в животе/диарея	3-5	Снижение дозы
Головокружение/ головные боли/слабость	2	Снижение дозы или более медленное увеличение дозы
Нарушение функции печени	0,5-3	Снижение дозы или отмена при увеличении печеночных ферментов более чем в 2 раза
Лейкопения умеренная ($>3,0 \times 10^9/L$)	1-3	Временная приостановка лечения; возможно возобновление приема
Лейкопения выраженная ($<3,0 \times 10^9/L$)		Прекращение приема без дальнейшего возобновления
Пневмонит	$<0,1$	Прекращение приема
<i>На всех этапах лечения</i>		
Обратимая азооспермия	Варьирует	Прекращение лечения при планировании зачатия
Гипогаммаглобулинемия	2-3	При наличии инфекции – в/в иммуноглобулин
Лимфаденопатия Лекарственная волчанка	$<0,1$	Прекращение приема без дальнейшего возобновления

Соли золота

Соли золота являются наиболее известными в историческом плане препаратами для базисного лечения РА. Эта группа препаратов используется в лечении РА с конца 30-х годов XX века.

Соли золота обладают противовоспалительным и иммунодепрессивным действием, механизм которого до конца не известен.

Существуют как парентеральные, так и пероральные формы солей золота. Но в практическом здравоохранении используются только парентеральные формы, т.к. пероральные формы обладают тяжелыми

побочными эффектами. В настоящее время для лечения РА применяются препараты золота для парентерального введения, содержащие в 1 ампуле 50 мг кристаллического золота.

Показания к применению. Препараты золота для парентерального введения являются препаратами второго ряда в лечении РА, поэтому эту группу лекарств назначают только при неэффективности или непереносимости метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина. При этом, препараты золота по эффективности не уступают метотрексату, но гораздо более токсичны и чаще вызывают побочные эффекты, чем метотрексат.

Препараты золота в первую неделю назначают 10 мг в/м (пробная доза), во вторую неделю – 20 мг, в третью неделю – 50 мг (лечебная доза). Далее препараты золота в дозе 50 мг вводят 1 раз в неделю до суммарной дозы 1000 мг, затем вводят по 50 мг 1 раз в месяц.

Побочные эффекты. Наиболее частыми побочными эффектами препаратов золота являются кожная сыпь, стоматит, гематологические нарушения (миелосупрессия, тромбоцитопения), поражение почек (нефрит, протеинурия), пневмонит.

Д-пеницилламин

Д-пеницилламин используется в лечении некоторых аутоиммунных РЗ, так как обладает антифиброзным (антисклеротическим), противовоспалительным и иммунодепрессивным эффектами. Механизм этих действий до конца не ясен. Большинство исследователей считают, что противовоспалительные и иммунодепрессивные эффекты Д-пеницилламина обусловлены подавлением препаратом активности Т-хелперов, синтеза γ -интерферонов, ИЛ-2, РФ и образования ЦИК, а антипролиферативное действие связано с угнетающим его влиянием на фибробласты.

Показания к применению. Д-пеницилламин с достаточным эффектом применяется при ССД, РА с системными проявлениями и ЮРА.

Д-пеницилламин назначают 1 раз в день за 1-2 часа до завтрака. Начальная доза составляет 150-300 мг/сут, через каждые 4 нед дозу препарата увеличивают на 150 мг. Лечебная доза составляет 750-1000 мг/сут. При увеличении дозы препарата до 1000 мг/сут, ее делят на 2 приема и в таких случаях вторую дозу Д-пеницилламина назначают за 2-3 часа до ужина.

Побочные эффекты. При приеме Д-пеницилламина возможно развитие разнообразных побочных эффектов. Все побочные эффекты делятся на 2 группы. К первой группе побочных эффектов, требующих отмены препарата, относятся: тромбоцитопения, лейкопения, протеинурия, нефротический синдром, апластическая анемия и развитие аутоиммунных болезней (СКВ, миастения, ПМ, синдром Шегрена, синдром Гудпасчера). Ко второй группе побочных эффектов, не

требующих отмены препарата, относятся: дерматит, стоматит, понижение вкусовой чувствительности, тошнота, потеря аппетита.

Препараты 4-аминохинолинового ряда

Механизм действия этих препаратов до конца не ясен, но при длительном лечении эта группа лекарств проявляет противовоспалительное и иммунодепрессивное действие. Данное действие этих препаратов связано с подавлением процесса презентации антигенов макрофагами и торможением аутоиммунных реакций.

Необходимо помнить то, что препараты 4-аминохинолинового ряда уступают по клинической эффективности другим БПВП, не замедляют деструкцию суставов и часто вызывают побочные эффекты.

В лечении РЗ используются только 2 препарата из этой группы: хлорохин (делагил) и гидрооксихлорохин (плаквенил).

Показания к применению. Хлорохин и гидрооксихлорохин используются при ранней стадии (до 6 месяцев от начала болезни) и низкой активности РА, недифференцированном артрите, дискоидной красной волчанке и минимальной активности СКВ. При вышеуказанных заболеваниях используется хлорохин 200 мг/сут (или 4 мг/кг) или гидрооксихлорохин 400 мг/сут (или 6,0 мг/кг) внутрь в 2 приема. Но эту суточную дозу назначают не сразу, а путем постепенного увеличения дозы.

Побочные эффекты. Побочные эффекты хлорохина и гидрооксихлорохина делятся на частые нетяжелые, редкие тяжелые и редкие нетяжелые.

Частыми нетяжелыми побочными эффектами этих препаратов являются боли в животе, тошнота, рвота, расстройство стула, отсутствие аппетита, головные боли, незначительное нарушение зрения и шум в ушах. К редким тяжелым побочным эффектам относятся лейкопения, апластическая анемия, психоз, судороги, полинейропатия и ретинопатия. А редкими нетяжелыми побочными эффектами являются дерматит, нарушение пигментации кожи, волос и ногтей.

Среди перечисленных побочных эффектов этих препаратов, наиболее опасными являются ретинопатия с нарушением зрения в виде расстройства конвергенции, диплопия, отложение препаратов в роговице и токсическое поражение сетчатки. Поэтому больным необходимо каждые 3 месяца после начала лечения проходить осмотр у офтальмолога.

Цитостатические препараты

Цитостатические препараты обладают выраженным иммунодепрессивным действием, которое связано с гибелью или подавлением активности лимфоцитов.

Для лечения РЗ используют 3 группы цитостатиков: алкилирующие агенты (циклофосфамид и хлорамбуцил), пуриновые аналоги (азатиоприн) и циклоспорин.

Циклофосфамид

Циклофосфамид влияет на различные этапы иммунного ответа, в частности вызывает гибель Т- и В-лимфоцитов с развитием Т-и В-лимфопении, подавление пролиферации лимфоцитов, синтеза антител, уровней Ig и функциональной активности лимфоцитов *in vitro*.

Циклофосфамид является базисным в лечении системных васкулитов, СКВ, РА с васкулитами, ПМ (ДМ), а также применяется при ССД, ПсА и АС.

В настоящее время в лечении вышеуказанных РЗ применяется сочетание пульс-терапии и перорального приема препарата. Пульс-терапия циклофосфамидом проводится в дозе 500-1000 мг 1 раз в месяц в течение первых 6 месяцев, а затем 1 раз в квартал (3 месяца) в течение 2-х лет и более. Пероральный прием препарата в дозе 1-2 мг/кг в сут проводится ежедневно в течение длительного времени (пожизненно).

Побочные эффекты циклофосфамида делятся на 2 группы: потенциально обратимые и необратимые. К потенциально обратимым побочным эффектам препарата относятся подавление костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения), поражение мочевого пузыря (геморрагический цистит), поражение ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), аллопеция и вторичные инфекции. А потенциально необратимыми побочными эффектами циклофосфамида является бесплодие, тяжелые инфекционные осложнения, канцерогенез, поражение сердца, легочной фиброз и некроз печени.

В начале лечения циклофосфамидом необходимо проводить общий анализ крови, определение уровня тромбоцитов и анализ мочи каждые 2 нед, а затем – каждые 2 месяца.

Хлорамбуцил

Механизм действия, показания к назначению и побочные эффекты такие же как и у циклофосфамида.

Лечебная доза хлорамбуцила при РЗ составляет 0,1-0,2 мг/кг в сутки.

Необходимо помнить, что хлорамбуцил в лечении РЗ используют гораздо реже, чем циклофосфамид, из-за более выраженных побочных действий препарата.

Азатиоприн

Азатиоприн по происхождению является пуриновым аналогом, а по механизму действия «антиметаболитом». Азатиоприн вызывает гибель Т-и В-лимфоцитов с развитием Т-и В-лимфопении, снижение уровня Т-хелперов и подавление синтез антител, что обеспечивает ему иммунодепрессивный и противовоспалительный эффекты.

Азатиоприн применяется при тех же заболеваниях, что и циклофосфамид.

Лечение азатиоприном начинают с пробной дозы 25-50 мг/сут в течение 1 недели, затем дозу увеличивают на 0,5 мг/кг в сутки каждые 4 нед и достигают лечебной дозы 1-3 мг/кг в сутки. Эффект лечебной дозы наступает через 3-6 месяцев от начала терапии.

Побочные эффекты азатиоприна

Побочные эффекты	Частота, %	Тактика ведения больных
Цитопения (нейтропения, реже тромбоцитопения)	До 30	Снижение дозы или отмена
Инфекционные осложнения	1-3	Отмена
Желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, понос)	До 16	Прием с пищей и дробными дозами
Панкреатит	Редко	Отмена
Гепатотоксичность	Редко	Отмена
Стоматит	Редко	Снижение дозы
Облысение	Редко	Снижение дозы или отмена
Онкологические заболевания	Редко	Отмена

Циклоспорин

Основным механизмом иммунодепрессивного эффекта циклоспорина является гибель или подавление активности CD4-лимфоцитов (Т-хелперов).

Циклоспорин при РЗ рекомендуется применять при неэффективности других БПВП. Лечение циклоспорином начинают с дозы 3 мг/кг в сутки в 2 приема, затем каждые 1,5-3 месяца дозу увеличивают по 0,5-1 мг/кг в сутки с достижением лечебной дозы не более 5 мг/кг в сутки. При лечении циклоспорином побочные эффекты развиваются гораздо чаще, чем при терапии другими БПВП, поэтому в настоящее время в лечении РЗ циклоспорин применяется крайне редко.

Генно-инженерные биологические препараты

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – это группа лекарственных препаратов, характеризующихся селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления и представляющих собой моноклональные антитела к иммунокомпетентным клеткам или воспалительным цитокинам и гибридным белковым молекулам, ингибирующим активность цитокинов.

Главное отличие ГИБП от БПВП заключается в том, что ГИБП оказывают более селективное действие на гуморальные и клеточные

компоненты воспаления при РЗ. Лечение ГИБП следует проводить в специальных кабинетах терапии под контролем врача ревматолога или в специализированных ревматологических отделениях.

Преимуществом ГИБП в сравнении со стандартными БПВП является быстрое достижение эффекта и сравнительно редкое развитие побочных эффектов, требующих отмены. Для ГИБП характерны все полезные свойства присущие БПВП (подавление воспалительной активности, торможение деструкции суставов, возможное индуцирование ремиссии), но при этом эффект развивается гораздо быстрее (в пределах 4 недель, а иногда сразу после первой инфузии) и этот эффект значительно более выражен.

ГИБП применяются в лечении РЗ как в виде монотерапии так и в комбинации со стандартными БПВП. При этом эффективность комбинированной терапии выше, чем монотерапии ГИБП. Поэтому при РЗ ГИБП чаще используют в комбинации со стандартными БПВП.

В настоящее время в лечении РЗ используются следующие группы ГИБП: ингибиторы ФНО- α , анти-В-клеточные препараты, ингибиторы рецепторы ИЛ-6 и блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов.

Ингибиторы ФНО- α

В настоящее время используются 3 вида ингибиторов ФНО- α : инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт.

Инфликсимаб

Инфликсимаб – это препарат, представляющий собой химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к ФНО- α .

Механизм действия

Самым важным механизмом действия инфликсимаба является подавление синтеза воспалительных медиаторов.

Показания к применению

Инфликсимаб применяется при неэффективности БПВП (обязательно метотрексата) у больных с такими РЗ, как РА, АС, ПсА, ЮРА и болезнь Бехчета. Возможно в будущем расширится список показаний для лечения инфликсимабом. В настоящее время инфликсимаб наиболее часто применяется в лечении РА и АС. При этом у больных АС инфликсимаб (как и другие ингибиторы ФНО- α) являются единственно эффективным представителем ГИБП. Основным показанием для назначения инфликсимаба при АС является неэффективность НПВП, а при РА – неэффективность или непереносимость метотрексата в максимальной дозе.

Противопоказания

Противопоказаниями к назначению инфликсимаба являются беременность, лактация, тяжелые инфекции, сердечная недостаточность ФК III и IV, демиелинизирующие заболевания нервной системы в

анамнезе, возраст моложе 18 лет, аллергия на мышинные или человеческие белки.

Рекомендации по применению

Инфликсимаб применяют в/в капельно в дозе 3 мг/кг (при этом продолжительность инфузии составляет не менее 2 часов). После первой инфузии повторно вводят препарат в той же дозе через 2 и 6 нед. Затем введение инфликсимаба повторяют каждые 8 недель.

Оценка эффективности лечения

Эффект оценивают через 24 нед. от начала лечения. При достижении эффекта дозы НПВП и глюкокортикостероидов снижают или их полностью отменяют. При достижении ремиссии инфликсимаб отменяют, а также снижают дозу БПВП или их полностью отменяют.

В целом лечение инфликсимабом относительно безопасно и хорошо переносится больными, а частота прерывания лечения из-за побочных эффектов минимальна и не отличается от плацебо.

Показания к прерыванию лечения

Показаниями к прерыванию лечения инфликсимабом являются развитие токсических реакций, неэффективность терапии, прогрессирование деструкция суставов, беременность и присоединение тяжелой инфекции.

Побочные эффекты

Вероятные побочные эффекты инфликсимаба представлены в табл. 4-8.

Адалимумаб

Адалимумаб – это лекарственный препарат, представляющий собой полностью человеческие антитела к ФНО- α .

Механизм действия, показания, противопоказания, оценка эффективности и побочные действия адалимумаба сходны с инфликсимабом.

Адалимумаб назначают по 40 мг п/к 1 раз в 2 нед в течение 6 месяцев.

Этанерцепт

Этанерцепт – это лекарственный препарат, представляющий собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из ФНО-рецептора с молекулярной массой 75 кДа и соединенную с Fc-фрагментом Ig₁ человека.

Механизм действия, показания, противопоказания, оценка эффективности и побочные действия этанерцепта сходны с инфликсимабом.

Этанерцепт назначают в дозе 25 мг п/к 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

Побочные эффекты при назначении инфликсимаба

Группа	Частота, %	Побочные эффекты
Инфекции	1-10	Вирусные инфекции, лихорадка
	0,1-1	Бактериальные и грибковые
	<0,1	Туберкулез, оппортунистические инфекции
Поражение иммунной системы	>10	Аутоантитела к ДНК и кардиолипину
	<0,1	СКВ, пузырчатка, кожный васкулит, множественный мононеврит, полимиозит
Поражение системы крови	0,1-1	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения
	<0,1	Апластическая анемия, В-клеточная лимфома, лимфогранулематоз
Нарушение психики	0,1-1	Депрессия, амнезия, возбудимость, сонливость
Поражение ЦНС	1-10	Головная боль, головокружение
	<0,1	Асептический менингит
Поражение органов зрения	0,1-1	Конъюнктивит, кератоконъюнктивит
Поражение ССС	1-10	Покраснение лица
	0,1-1	Артериальная гипер-или гипотензия, бради-или тахикардия, аритмия
Поражение органов дыхания	1-10	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония и др.)
	0,1-1	Синусит, плеврит, аллергические реакции со стороны дыхательных путей
Поражение органов ЖКТ	1-10	Тошнота, диарея, боли в животе, диспепсия
	0,1-1	Запор, гастроэзофагеальный рефлюкс
Поражение печени и ЖП	1-10	Нарушение печеночных функций
	0,1-1	Холецистит
Поражение кожи и ее придатков	1-10	Сыпь, зуд, крапивница, повышенная потливость, сухость кожи
	0,1-1	Грибковый дерматит, фурункулез, нарушения пигментации кожи, аллопеция
Поражение мышц и суставов	0,1-1	Миалгии, артралгии
Поражение почек	0,1-1	Инфекции мочевых путей, пиелонефрит
Общие и местные побочные эффекты	1-10	Слабость, боли в груди
	0,1-1	Отеки, приливы, боли, озноб, местные реакции на введение препарата

Анти-В-клеточные препараты

В настоящее время единственным представителем анти-В-клеточных препаратов является ритуксимаб.

Ритуксимаб

Ритуксимаб—это лекарственный препарат, представляющий собой химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов. Основным механизмом действия ритуксимаба заключается в почти (>97%) полном уничтожении определенного класса В-лимфоцитов (CD19 и CD20), что приводит к достоверному снижению (или исчезновению) патологических аутоантител и иммунных комплексов.

Показания к применению

Показаниями к назначению ритуксимаба является неэффективность или непереносимость БПВП (в первую очередь метотрексата) и ингибиторов ФНО α при РА, СКВ, ПМ (ДМ), системных васкулитах и синдроме Шегрена. В будущем возможно увеличение списка показаний для назначения ритуксимаба.

Противопоказания

Противопоказаниями к лечению ритуксимабом являются аллергические реакции к ритуксимабу или белкам мыши, беременность и лактация, тяжелая сердечная недостаточность (ФК IV), тяжелые инфекции и возраст больных младше 18 лет.

Рекомендации по применению

Ритуксимаб назначают в виде 2 в/в инфузий по 500 или 1000 мг с промежутком в 2 недели. Для снижения риска аллергических реакций назначают 100 мг метилпреднизолона в/в за 30 мин до введения ритуксимаба. Инфузию ритуксимаба проводят медленно: 1-ую инфузию проводят в течение 4-4,5 часов, а 2-ую инфузию – 3 часов.

Оценка эффективности лечения

Эффективность ритуксимаба оценивают через 4-16 недель. Эффект ритуксимаба, как правило, развивается быстро и отчетливо, так клиническое улучшение наступает через 2-4 нед, достигает максимума в течение 16 нед и сохраняется в течение 6-12 нед. Отчетливое подавление деструкции суставов сохраняется в течение 12 месяцев и более.

Повторные курсы лечения

Повторные курсы ритуксимабом показаны тем больным, у которых был эффект после первого курса лечения. Повторный курс назначают при первых признаках обострения болезни. Но в последние годы рекомендуется проводить повторные курсы каждые 6 месяцев (24 недели), не ожидая обострения болезни.

Побочные эффекты

Лечение ритуксимабом больными переносится хорошо и редко приводит к развитию побочных эффектов, требующих прерывания лечения.

Наиболее распространённый побочный эффект ритуксимаба – это инфузионные реакции (в 1/3 случаев после 1-ой инфузии), но частота этого осложнения значительно уменьшается при повторном введении.

Показания к прерыванию лечения

Необходимость в прерывании лечения ритуксимабом наступает редко и эти показания такие же, как и при использовании инфликсимаба.

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6

В настоящее время представителем этой группы является тоцилизумаб.

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб – это лекарственный препарат, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к рецепторам ИЛ-6.

Основным механизмом действия тоцилизумаба является подавление активности ИЛ-6, что приводит к подавлению аутоиммунных воспалительных реакций.

Показания к применению

В настоящее время тоцилизумаб применяется только при РА. Показаниями к назначению тоцилизумаба при РА является неэффективность или непереносимость БПВП и других ГИБП.

Противопоказания

Тяжелые инфекции, выраженные аллергические реакции на чужеродный белок, лейкопения ($<4 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения ($<1 \times 10^9/\text{л}$), гепатит.

Рекомендации по применению

Тоцилизумаб вводят 8 мг/кг в/в кап каждые 4 недели.

Оценки эффективности лечения

Окончательный эффект терапии оценивают через 3 месяца. Если по критериям EULAR через 3 месяца сохраняется хороший и умеренный эффект, то лечение тоцилизумабом продолжают.

Побочные эффекты

При применении тоцилизумаба развитие побочных эффектов наблюдается редко, и крайне редко развиваются побочные реакции, требующие прерывания лечения. Побочными эффектами тоцилизумаба являются инфузионные реакции, токсическое поражение печени с увеличением уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ), развитие инфекционных осложнений и нейтропения.

Блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов

В настоящее время из этой группы чаще всего используется абатасепт.

Абатасепт

Абатасепт – это препарат, представляющий собой растворимую, гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc-фрагмента IgG₁ человека.

Основным механизмом абатасепта является подавление образования аутоантител (в первую очередь РФ), что приводит к уменьшению (иногда исчезновению) клинических проявлений и улучшению функционального состояния больных РА.

Показания к применению

Абатасепт применяется в лечении РА. Показанием для назначения абатасепта при РА является тяжелый вариант болезни с неэффективностью метотрексата и ингибиторов ФНО α .

Противопоказания

Противопоказания к назначению абатасепта совпадают с таковыми при инфликсимабе.

Рекомендации по применению

Абатасепт применяют в/в кап в дозе 10 мг/кг массы тела больного, потом дважды повторяют через 2 и 4 недели, а затем каждые 4 недели.

Оценка эффективности лечения

Клинико-лабораторную эффективность абатасептом оценивают через 12-16 недель. Как правило эффект развивается к 16 недели от начала терапии и нарастает в течение длительного применения препарата. При отсутствии эффекта за 16 недель продолжение лечения абатасептом не целесообразно.

Побочные эффекты

Лечение абатасептом хорошо переносится, и редко вызывают побочные эффекты. Характер и частота побочных эффектов абатасепта сходны с тоцилизумабом.

Общая характеристика БПВП и ГИБП

Общая характеристика БПВП, наиболее часто применяемых в лечении РЗ.

Общая характеристика БПВП

Препарат	Начало эффекта, мес	Доза препарата	Наиболее частые побочные эффекты
Метотрексат	1-2	10-25 мг/нед внутри	Поражение ЖКТ, стоматит, сыпь, алоpecia, поражение печени, миелосупрессия
Лефлуномид	1-2	100 мг/сут 3 дня, затем по 20 мг/сут	Поражение ЖКТ и печени, алоpecia, кожная сыпь, зуд, дестабилизация АД
Гидрокси-хлорохин	2-6	400 мг/сут внутри	Сыпь, кожный зуд, диарея, ретинопатия, нейромиопатия

Сульфа-салазин	1-2	0,5-2 г/сут внутри	Сыпь, тромбоцитопения, лейкопения, поражение ЖКТ
Соли золота	3-6	50 мг/нед, затем 50 мг в 1 мес	Сыпь, миелосупрессия, стоматит, протеинурия
Азатиоприн	2-3	от 25-50 мг/сут до 1-3 мг/кг/сут	Миелосупрессия, поражение печени и ЖКТ, инфекции
Д-пеницил-ламин	3-6	150-300 мг/сут, затем 600-900 мг/сут	Сыпь, кожный зуд, протеинурия, гематурия, цитопения, миастения
Циклофос-фамид	2-3	1-2 мг/кг/сут внутри	Аменорея, миелосупрессия, геморрагический цистит
Цикло-спорин	1-2	<5,0 мг/кг в сутки	Нарушений функций почек, АГ
Инфлик-симаб	2-4 нед	3 мг/кг в/в на 0, 2 и 6 нед, затем каждые 8 нед	Постинфузионные реакции, инфекции (в том числе туберкулез)
Адалимумаб	2-4 нед	В дозе 40 мг п/к 1 раз в 2 нед	Постинъекционные реакции, инфекции (в том числе туберкулез)
Этанерцепт	2-4 нед	В дозе 25 мг п/к 2 раза в нед или 50 мг 1 раз в нед	Постинъекционные реакции, инфекции (в том числе туберкулез)
Ритуксимаб	2-4 нед	В дозе 500 или 1000 мг в/в 2раза	Постинфузионные реакции, инфекции
Тоцилизумаб	2 нед	В дозе 8 мг/кг в/в каждые 4 нед	Постинфузионные реакции, инфекции, нейтропения
Абатасепт	2 нед	10мг/кг в/в на 0, 2 и 4 нед, затем каждые 4 нед	Постинфузионные реакции, инфекции

Беременность и прием БПВП и ГИБП

Во время длительного применения БПВП и ГИБП при РЗ нередко у больных (или у их супругов) наступает беременность или возникает желание родить ребенка. В таких случаях предлагаются следующие рекомендации по ведению больных во время беременности или до наступления беременности.

Рекомендации по ведению больных РЗ, принимающих БПВП и ГИБП, во время беременности и ее планировании

Препарат	Рекомендации
Метотрексат	Отменить за 3 мес. до планируемой беременности
Лефлуномид	Отменить и провести процедуры «отмывки» (холестирамин) до планируемой беременности

Хлорохин/гидроксихлорохин	Можно применять во время беременности; заменить хлорохин гидроксихлорохином
Сульфасалазин	Можно назначать во время беременности (в дозе не более 2 г/сут), добавить фолиевую кислоту
Азатиоприн	Можно применять во время беременности (в дозе не более 2 мг/кг)
Циклоспорин	Можно назначать во время беременности (в дозе не более 2,5-5,0 мг/кг)
Ингибиторы ФНО α	Отменить при положительном тесте на беременность
Абатасепт	Отменить за 10 нед до беременности
Ритуксимаб	Отменить за 12 мес до беременности
Тоцилизумаб	Отменить при положительном тесте на беременность

Кормящим женщинам следует прекратить кормление грудью. Грудное вскармливание разрешают не ранее, чем через 6 месяцев после окончания лечения.

Хондропротективные препараты

Хондропротективные препараты являются базисным методом лечения ОА.

В настоящее время наиболее часто используют хондропротективные препараты, содержащие хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат. Эти препараты с одной стороны уменьшают боль и улучшают функциональное состояние суставов, а с другой стороны обладают хондропротективными свойствами.

Хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат представляют собой сульфатированные гликозамингликаны, которые расположены в матриксе суставного хряща. При пероральном приеме они хорошо адсорбируются и достигают высоких концентраций в полости сустава. Механизм их действия до конца не выяснен. Есть данные об их противовоспалительной активности. Показано, что лечение этими препаратами вызывает уменьшение болевого синдрома и улучшение функций суставов, равное с НПВП, но при этом их безопасность оказалась выше. Возможность структурно-модифицирующего действия хондроитин и глюкозамина сульфата доказана в лечении ОА. Было показано, что терапия больных ОА хондроитин сульфатом в дозе 1000 мг/сут и глюкозамина сульфата в суточной дозе 1500 мг/сут в течение

двух лет оказывала статистически достоверное стабилизирующее влияние на ширину суставной щели. Установлено, что длительное применение хондроитин и глюкозамин сульфата безопасно, хорошо переносится, хорошо контролирует болевой синдром и увеличивает подвижность суставов у больных ОА, страдающих поражением коленных суставов.

Принимая во внимание данные о том, что хондроитин сульфата и глюкозамин сульфат оказывают разнообразное фармакологическое воздействие на метаболизм хряща, возможно сочетанное применение этих препаратов при остеоартрозе.

Отличительной особенностью хондроитин сульфата и глюкозамин сульфата является позднее наступление эффекта, как правило эффект наступает через 5-8 нед от начала лечения, в среднем через 4 нед от начала лечения. Второй отличительной особенностью этих препаратов является то, что они обладают «последствием», т.е. эффект сохраняется в течение 3-6 месяцев после прекращения лечения. Еще одной особенностью этих препаратов является необходимость их применения в течение 5 лет и более для получения полного эффекта, предотвращения инвалидности и сохранения трудоспособности больного.

Стандартная схема назначения хондропротекторов следующая: а) *хондроитин сульфат* 1000 мг в сутки 3-6 месяцев в год в течение 5 лет и более, при необходимости пожизненно; б) *глюкозамин сульфат* 1500 мг в сутки в течение 2-6 мес в год в течение 5 лет и более, при необходимости пожизненно.

К хондропротекторам также относятся препараты гиалуроновой кислоты, применяемые внутрисуставно (см. главу 9).

Антигиперурикемические препараты

Антигиперурикемические препараты являются базисным методом лечения подагры.

К этой группе относятся урикодепрессивные и урикозурические препараты. При этом урикодепрессивные препараты подавляют синтез мочевой кислоты, а урикозурические – увеличивает выведение мочевой кислоты с мочой.

Антигиперурикемические препараты эффективно предотвращают рецидивы подагрического артрита и развитие осложнений, связанных с гиперурикемией. Терапия этими препаратами показана больным с повторными атаками, хроническим артритом и тофусными формами.

Нельзя начинать лечение антигиперурикемическими препаратами во время острой атаки подагрического артрита, т.к. необходимо сначала купировать боль и максимально подавить воспалительные явления в суставах. Если приступ подагрического артрита развился на фоне приема антигиперурикемических препаратов, лечение следует

продолжить с добавлением достаточной дозы противовоспалительной терапии.

Эффективность антигиперурикемической терапии определяется нормализацией уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, уменьшением частоты приступов подагры, рассасыванием тофусов, отсутствием прогрессирования уролитиаза.

Классическим представителем урикодепрессантов является аллопуринол и фебуксостат. Абсолютными показаниями к назначению аллопуринола являются частые атаки острого подагрического артрита (четыре атаки и более в год), клинические и рентгенологические признаки хронического подагрического артрита, образование тофусов в мягких тканях и субхондральной кости, сочетание подагры с почечной недостаточностью, нефролитиаз и увеличение уровня мочевой кислоты в крови.

Терапию аллопуринолом начинают с небольшой дозы (50-100 мг/сут) с постепенным увеличением по 50-100 мг каждые 2-4 нед до нормализации уровня мочевой кислоты и затем переходят на поддерживающую терапию в дозе 100 мг/сут длительно (пожизненно).

При подборе дозы аллопуринола следует учитывать скорость клубочковой фильтрации. При скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин обычно назначают низкие дозы в связи с замедленным выведением и, соответственно, имеющейся возможностью аккумуляции препарата. Лечение аллопуринолом ассоциируется с развитием побочных эффектов, иногда тяжелых (5%), поэтому его следует проводить под строгим контролем.

К урикозурическим препаратам относятся сульфинпирозон, лозартан, фенофибрат, бензбромарон. Во время лечения этими препаратами необходим прием не менее 2-х литров воды в день. Эти препараты противопоказаны при нефротилиазе. В настоящее время урикозурические препараты практически не используются из-за тяжелых побочных действий.

Антифиброзные препараты

Эта группа препаратов, обладающих антифиброзным (антисклеротическим) действием, вследствие разностороннего воздействия на метаболизм соединительной ткани и активного подавления избыточного фиброобразования.

Из группы антифиброзных средств наибольшим эффектом обладает Д-пеницилламин (купренил и др.), оказывающий многостороннее действие на метаболизм соединительной ткани и активно подавляющий избыточное фиброобразование. Это средство выбора при быстро прогрессирующей 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 (150-300 мг/сут) в течение 2-5 лет. Клинический эффект проявляется положительной динамикой кожного синдрома (уменьшение индурации и др.), суставно-мышечных (увеличение объема движений) и сосудистых нарушений (уменьшение проявлений синдрома Рейно, улучшение трофики тканей). У части больных отмечены положительная динамика со стороны сердца, легких 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 при осложнениях. Наиболее опасны и требуют отмены препарата угнетение кроветворения и нефротоксическое действие.

Применения антифиброзных препаратов являются одним из базисных методов лечения ССД.

Антикоагулянты и антиагреганты

Антикоагулянты и антиагреганты применяются при АФС и некоторых РЗ с целью лечения и профилактики артериальных и венозных тромбозов.

Для профилактики тромбозов используются низкие дозы аспирина (75-150 мг/сут) и непрямые антикоагулянты (варфарин). Профилактику тромбоза вышеуказанных препаратов проводят в течение длительного времени, иногда пожизненно. В настоящее время контроль лечения непрямыми антикоагулянтами на основе вычисления протромбированного индекса (времени) не считается надежным и поэтому рекомендуется использовать для этой цели международное нормализованное отношение (МНО). Выделяют два уровня гипокоагуляции терапии непрямыми антикоагулянтами (варфарином): умеренную, соответствующую значениям МНО 2,0-3,0 и интенсивную при МНО–2,5-3,5. Более низкое значение МНО может быть достаточным при отсутствии факторов повышенного риска тромбоза или у больных с риском геморрагических осложнений.

Для лечения уже развившихся тромбозов используют антикоагулянты прямого действия (гепарин или гепариноциды). При этом назначают гепарин в течение 4-7 суток, затем назначают непрямые антикоагулянты до достижения минимального уровня МНО 2,0. Этих показателей необходимо достичь, по крайней мере за сутки до отмены гепарина. Последующее поддержание гипокоагуляции на уровне МНО 2,0-3,0 достаточно эффективно, чтобы предупредить рецидив тромбоза.

Симптоматические методы лечения

К симптоматическим относятся методы, которые эффективно устраняют те или иные симптомы болезней, но при этом эти методы не влияют на прогрессирование болезни (отсюда их другое название – симптом-модифицирующие способы лечения). Основными видами симптоматической терапии РЗ являются применение НПВП и ГК, методы физического модулирования и воздействия, лечебная пункция суставов, хирургические и ортопедические методы лечения.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – это большая группа лекарств, обладающих противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим эффектом. НПВП являются эффективным и необходимым средством симптоматического лечения РЗ.

Механизм действия

Основным механизмом действия НПВП является подавление активности циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ является ферментом, который имеет первостепенное значение в метаболизме арахидоновой кислоты и синтезе простагландинов, простациклина и тромбоксана, играющих огромную роль в развитии воспаления. Существуют 2 (две) изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В настоящее время доказано, что блокада ЦОГ-2 является самым важным механизмом противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а блокада ЦОГ-1 – причиной нежелательных (побочных) эффектов этих препаратов.

Классификация

В настоящее время известно более 20 лекарственных препаратов, которые подразделяются на несколько групп по происхождению («химическая» классификация), длительности и селективности по отношению к ЦОГ-2.

По «химической» классификации различают производные салициловой, индоловой, пропионовой, гетероарилуксусной, эноликоновой кислот и другие. При этом, «химическая» классификация не имеет практического значения, так как химическое происхождение не влияет на эффективность и относительность.

По длительности действия различают НПВП короткого действия (длительность действия < 6ч), среднего действия (>6ч <12ч) и длительного действия (>12ч).

По селективности в отношении ЦОГ-2 различают селективные и неселективные НПВП. При этом, селективные НПВП блокируют избирательно ЦОГ-2, а неселективные НПВП блокируют одновременно ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Общая характеристика НПВП

Препарат	Доза, мг	Длительность действия, ч	Высшая суточная доза, мг
Ацетилсалициловая кислота	500-1000	4-6	3000
Диклофенак	50-100	8-12	150
Ибупрофен	200-400	6-8	2400
Индометацин	25-100	6-12	200
Кетопрофен	50-100	6-12	200
Кеторолак	10-30	4-6	90
Лорноксикам	8-16	12	16
Мелоксикам	7,5-15	24	15
Напроксен	250-1000	12	1250
Нимесулид	100-200	12	400
Пироксикам	10-20	24	20
Целекоксиб	100-400	12-24	400

Классификация НПВП в зависимости от селективности в отношении ЦОГ-2

Группа препаратов	Название препаратов
Неселективные ингибиторы ЦОГ-2 (Н-НПВП)	ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, напроксен, пироксикам
Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (С-НПВП)	целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам, нимесулид, этодолак.
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты

Способы применения

НПВП назначается в виде приема внутрь, инъекций и ректальных свечей, а также в качестве локальной терапии в виде кремов и мазей.

Для лечения хронических РЗ наиболее удобно использовать формы НПВП для приема внутрь. Использование НПВП в виде инъекций (в/м, п/к) показано только для кратковременного (не более 3-5 дней) лечения острых форм РЗ или для купирования острых болей при хронических РЗ. Применение инъекционных форм не только не снижают риск развития системных побочных эффектов НПВП, но и приводит к возможным локальным постинъекционным осложнениям. Применение НПВП в виде ректальных свечей уменьшает риск развития диспепсии, но по скорости наступления и выраженности лечебного

эффекта не имеют преимуществ перед оральными формами препаратов. НПВП в виде кремов и мазей обладают только локальным эффектом, поэтому используются в качестве вспомогательной терапии и применяются для повышения анальгетического эффекта других форм применения НПВП при РЗ.

НПВП являются препаратами выбора («первой линии») для подавления боли и воспаления при АС и купирования боли при ОА. Высокие дозы НПВП в виде монотерапии являются самым рациональным способом купирования острого подагрического артрита. НПВП являются самыми часто используемыми видами лечения разнообразных по происхождению болей нижней части спины.

В настоящее время при хронических РЗ предполагают непрерывное использование НПВП в средних и высоких терапевтических дозах, нет четких данных об эффективности использования при РЗ низких доз НПВП в режиме «по требованию». А также нет доказательств усиления анальгетического и противовоспалительного эффекта «супертерапевтических» доз НПВП. Поэтому не рекомендуется использовать НПВП в супервысоких дозах, тем более такие дозы неизбежно приводят к увеличению частоты и тяжести побочных эффектов.

Рекомендации по использованию НПВП при РЗ

НПВП показаны всем больным с РЗ, у которых имеются боли, связанные с воспалительным или дегенеративным поражением суставов, позвоночника и других органов опорно-двигательного аппарата. Продолжительность курса лечения НПВП при РЗ должна определяться врачом индивидуально. Для достоверного заключения об эффективности или отсутствия эффекта НПВП необходимо использовать не менее 2-4 нед в терапевтической дозе.

Монотерапию НПВП нельзя использовать при хронических РЗ, так как НПВП не влияют на прогрессирование этих болезней. Также не целесообразно использовать НПВП при РЗ в отсутствие прямого показания (т.е. при отсутствии боли и воспаления). В настоящее время нет данных, свидетельствующих о преимуществах в эффективности отдельных препаратов из группы НПВП при определенных РЗ. Поэтому выбор НПВП необходимо осуществлять индивидуально, исходя из фармакологических свойств препарата, клинической ситуации и наличие факторов риска побочных эффектов.

Для купирования острых болей при РЗ в течение короткого времени (до 3-5 суток) целесообразно использовать парентеральные формы НПВП, а для длительного лечения показано использовать НПВП перорально или в виде ректальных свечей. А локальное использование в виде кремов и мазей имеет вспомогательное значение как дополнение к системному назначению НПВП при поражении суставов и мягких тканей у больных РЗ.

С-НПВП не уступают в эффективности Н-НПВП и реже вызывают поражение ЖКТ. В общей популяции больных РА НПВП в эквивалентных дозах не различаются по эффективности, но отличаются по переносимости. Поскольку эффективность НПВП у отдельных больных может существенно варьировать, необходим индивидуальный подбор наиболее эффективного НПВП (в течение 14 дней). Не следует превышать рекомендуемую дозу НПВП: обычно это приводит к увеличению токсичности, но не эффективности лечения. Рекомендуют начинать лечение с назначения более безопасных НПВП (короткий период полувыведения, отсутствие кумуляции) и в минимально эффективной дозе. Не следует принимать одновременно два и более различных НПВП (за исключением низких доз ацетилсалициловой кислоты).

При выборе НПВП необходимо принимать во внимание следующие факторы: безопасность (наличие и характер факторов риска побочных эффектов); наличие сопутствующих заболеваний; стоимость.

Парентеральные и ректальные пути введения НПВП уменьшают выраженность симптоматических гастроэнтерологических побочных эффектов, но не снижают риск развития тяжелых осложнений (перфорация, кровотечение).

Профилактика и лечение побочных эффектов

Побочные эффекты НПВП

Побочный эффект	Частота, %	Примечание
Желудочно-кишечные:		
Тошнота, рвота, боль в эпигастрии	10-30	Частая причина прерывания лечения
Бессимптомные язвы и эрозии	10-50	Клиническое значение до конца не ясно
Кровотечения	0,5-4	В зависимости от факторов риска
Поражение кишечника	1-5	Одна из причин ЖДА
Поражение печени:		
Повышение АЛТ, АСТ	1-5	Клиническое значение не ясно
Острый гепатит	0,01-0,05	Редкое, но грозное осложнение
Поражение пищевода	<1	Развивается у больных с ГЭРБ
Почечные:		
Нарушение КФ	1-5	Любые НПВП в высоких дозах
Повышение АД	1-10	-//-
Нефрит	<1	-//-
Неврологические	<1	
Кожные	<1	

Гематологические: агранулоцитоз	<1	Наиболее часто фенилбутазон
Аллергия (БА, крапивница)	<1	Наиболее часто АСК

Наиболее частым побочным эффектом НПВП является поражение ЖКТ. При приеме НПВП отмечаются НПВП-гастропатии, диспепсии и НПВП-энтеропатии.

НПВП-гастропатии

Под этим термином понимают повреждение слизистой оболочки отделов ЖКТ с развитием эрозий и язв на фоне приема НПВП. Основной причиной НПВП-гастропатии является блокада ЦОГ-1 и подавление синтеза простагландинов, приводящих к снижению защитных свойств слизистой оболочки и провоцирующих ее повреждение соляной кислотой пепсином. Клинически НПВП-гастропатии сопровождаются симптомами эрозии и язв пищевода, желудка и 12пк с их осложнениями (желудочно-кишечные кровотечения, перфорация язвы и нарушения проходимости пищевода и 12пк). Симптомы НПВП-гастропатии в 4-5 раза чаще встречаются при приеме неселективных НПВП, чем селективных НПВП. Факторами риска НПВП-гастропатий является наличие язвы желудка или 12пк, пожилой возраст (65 лет и старше), прием высоких доз НПВП, прием 2 или более препаратов из групп НПВП, сопутствующий прием антикоагулянтов и глюкокортикоидов. Дополнительными факторами риска НПВП-гастропатии является курение, алкоголь, наличие тяжелых заболеваний ССС и симптомов диспепсии, а также инфицированность *H. pylori*. Препаратами выбора при развитии НПВП-гастропатий являются ингибиторы протонного насоса (ИПН). К наиболее известными ИПН относятся омепразол и пантопразол. ИПН при НПВП-индуцированных язвах желудка и 12пк превосходят по своему лечебному эффекту блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и мизопростол (синтетический аналог простагландина E_1). ИПН используют в стандартных терапевтических дозах в течение 4-8 нед. Самыми эффективными методами лечения НПВП-гастропатии являются комбинированное назначение селективных НПВП вместе с ИПН.

НПВП-ассоциированная диспепсия

Основной причиной НПВП-ассоциированной диспепсии (в отличие от НПВП-гастропатии) является контактное негативное действие НПВП на мембраны эпителиоцитов, в конечном итоге приводящее к стимуляции болевых рецепторов и к нарушению моторики ЖКТ. Вышеуказанная диспепсия возникает у 20-40% больных, регулярно принимающих НПВП. Клинически НПВП-ассоциированная диспепсия проявляется болью, чувством жжения и тяжести в эпигастральной области. В лечении НПВП-ассоциированной диспепсии используются

антацидные препараты и сукральфат (в режиме «по требованию»), а при их неэффективности блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и ИПН. Профилактикой НПВП-ассоциированной диспепсии является комбинированный прием селективных НПВП и ИПН.

НПВП-энтеропатии

Это патология тонкой кишки, связанная с приемом НПВП. Основной причиной НПВП-энтеропатии является то, что негативное воздействие НПВП на энтероциты приводит к снижению ими синтеза простагландина E_2 и простаглицина с последующей активизацией жизнедеятельности бактерий в кишечной стенке, что приводит к развитию хронического воспаления. Основными клиническими признаками НПВП-энтеропатий являются Fe-дефицитная анемия и гипоальбуминемия, гораздо реже отмечаются кишечное кровотечение, перфорация или кишечная непроходимость. Факторами риска развития НПВП-энтеропатии являются наличие хронических заболеваний кишечника. Профилактикой НПВП-энтеропатии является сочетанное назначение НПВП и мизопростола (синтетического аналога простагландина E_1).

Применение НПВП во время беременности и лактации

Неселективные НПВП не обладают тератогенным эффектом, поэтому их можно применять в течение первого и второго триместра беременности.

В настоящее время отсутствуют данные использования селективных НПВП при беременности, поэтому эта группа НПВП не рекомендуется для использования при беременности.

Как неселективные, так и селективные НПВП через 20 недель после гестации могут вызвать спазм артериального (боталлового) протока и нарушение функций почек у плода, поэтому любые НПВП с 20 недели беременности не применяются или отменяются (если применялись в начале беременности).

Применение НПВП у кормящих матерей (во время лактации) не желательно, но при наличии строгих показаний к их применению разрешается использовать ибупрофен, индометацин, диклофенак, напроксен и пироксикам.

Общая характеристика НПВП

Использование НПВП показано всем больным с РЗ, у которых отмечается болевой синдром воспалительного или невоспалительного характера. Продолжительность курса лечения НПВП при РЗ определяется индивидуально в зависимости от длительности и интенсивности болей. Наличие или отсутствие эффекта НПВП определяется через 2-4 недели от начала лечения.

Монотерапия НПВП не является адекватным лечением хронических РЗ, так как НПВП не влияют на прогрессирование. Нет смысла использовать НПВП при РЗ, если нет прямого показания (т.е. болей).

Нет никаких достоверных преимуществ одного отдельного препарата над другим препаратом из группы НПВП, поэтому выбор НПВП проводят индивидуально, исходя из фармакологических особенностей препарата, клинической ситуации и возможных побочных эффектов.

Парентеральные формы НПВП целесообразно использовать при РЗ для купирования острой боли, а таблетированные формы и ректальные свечи НПВП показаны для длительного лечения. Формы НПВП в виде мазей и гелей имеют вспомогательное (не самостоятельное) значение и используются как дополнение к вышеуказанным формам. При назначении НПВП необходимо обязательно учитывать возможный риск развития побочных эффектов.

Неселективные НПВП рекомендуются использовать больным не старше 65 лет, не имеющими факторов риска НПВП-гастропатии и не страдающими клинически выраженными стадиями артериальной гипертензии, КБС и сердечной недостаточности. Селективные НПВП назначают больным старше 65 лет, имеющим факторы риска НПВП-гастропатии и развития сосудистых тромбозов (далекозашедшие стадии коронарной болезни сердца, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности).

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГК) до сих пор остаются самыми мощными из ныне существующих противовоспалительных лекарственных препаратов. В настоящее время основными и частыми показаниями к лечению ГК являются воспалительные РЗ.

Различают ГК короткого, средней продолжительности и длительного действия. К ГК короткого действия относятся гидрокортизон и кортизон, к средней продолжительности действия – преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и триамциналон, а к препаратам длительного действия – бетаметазон и дексаметазон. При этом противовоспалительная активность гидрокортизона принята за 1,0 единицу. Согласно этому показателю самой большой противовоспалительной активностью обладает бетаметазол и дексаметазол (20-30 единиц по отношению к гидрокортизону).

Общая характеристика глюкокортикоидов

Название препарата	Относительная противовоспалительная активность	Эквивалентная доза, мг
Препараты короткой и средней продолжительности действия		
Гидрокортизон	1	20
Кортизон	0,8	25
Преднизон	4	5

Преднизолон	4	5
Метилпреднизолон	5	4
Триамцинолон	5	4
Препараты длительного действия		
Бетаметазон	20-30	0,6
Дексаметазон	20-30	0,75

Основным фармакологическим эффектом ГК является противовоспалительное, а также иммуномодулирующее действие.

Применение ГК при РЗ

Для лечения РЗ почти всегда используют преднизолон или метилпреднизолон в силу достаточного эффекта и меньшей выраженности побочных действий по сравнению с другими ГК.

Дозы ГК подразделяют на *низкие* (<7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон) и (<6 мг/сут в пересчете на метилпреднизолон), *средние* (7,5-30 мг/сут в пересчете на преднизолон) и (6-24 мг/сут в пересчете на метилпреднизолон), *высокие* 30-100 мг/сут (в пересчете на преднизолон) и 24-100 мг/сут (в пересчете на метилпреднизолон) и *очень высокие* >100 мг/сут (в пересчете на преднизолон и метилпреднизолон).

Кроме этого, различают пульс-терапию, когда используют сверхдозы ГК (250 мг/сут и более). Для пульс-терапии, как правило, используют метилпреднизолон в дозе 250-1000 мг/сут внутривенно в течение 3-х дней. При проведении пульс-терапии, вышеуказанную дозу метилпреднизолона вводят в течение 35-45 минут.

Подбор начальной дозы ГК, длительности терапии и темпов снижения следует проводить неимперически, а ориентируясь на клинико-лабораторные показатели РЗ. При необходимости длительного применения следует как можно быстрее переходить на однократный прием дозы в утренние часы или на альтернирующий режим терапии.

При использовании ГК в лечении РЗ условно определяют 4 фазы: индукции, консолидации, снижения дозы и поддерживающей терапии.

Фаза индукции. Используется преднизолон или метилпреднизолон в виде приема внутрь с распределением всей дозы препаратов на три приема (утром 50% всей дозы, в обед–30% и вечером–20%). Ориентировочными дозами преднизолона для лечения РА является <10 мг/сут (при системных вариантах и васкулитах – 15-40 мг/сут), при СКВ– 30-60 мг/сут, ПМ (ДМ)– 40-100 мг/сут, при системных васкулитах – 15-60 мг/сут, при ССД–10-15 мг/сут, при лечении побочных эффектов БПВП – 15-60 мг/сут.

Фаза консолидации. После получения первых признаков эффекта ГК (в среднем через 2-4 нед от начала гормональной терапии) необходимо перевести больных на однократный прием всей дозы в утренние часы (желательно в 8⁰⁰ утра).

Фаза снижения дозы. При внезапной или быстрой отмене ГК возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности (голово-

кружение, миалгии, артралгии, гипотония, гипогликемия, лихорадка, одышка, удушье, а в тяжелых случаях летальный исход). В связи с этим, для избежания признаков острой надпочечниковой недостаточности снижение и отмену ГК проводят постепенно и медленно, как правило, еженедельно. Скорость снижения дозы преднизолона при использовании в дозе >20мг/сут должна составлять не более – 2,5 мг/нед, а при дозе <20 мг/сут – 1,25 мг/нед. Соответственно, при использовании метилпреднизолона в дозе >16 мг/сут скорость снижения дозы должна составлять не более 2 мг/нед, а при дозе <16 мг/сут – 1 мг/нед.

Фаза поддерживающей терапии. Этот вид лечения ГК применяется в тех случаях, когда невозможно полностью отменить ГК. В таких случаях больные получают минимальную эффективную дозу ГК. Поддерживающая доза ГК должна быть <7,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон) и <6 мг/сут (в пересчете на метилпреднизолон) по принципу, чем меньше, тем лучше. В этой фазе возможно использование альтернирующего режима терапии, когда ГК назначается однократно утром (в 8⁰⁰ часов утра) через день, т.е. каждые 48 часов. Целью альтернирующего режима является снижение побочных эффектов ГК при сохранении лечебного эффекта.

Побочные эффекты и их профилактика

Использование ГК в лечении РЗ всегда связано с высоким риском побочных эффектов. Частота и выраженность побочных эффектов зависит от дозы и длительности приема ГК, а также от исходного состояния организма.

Название и частота побочных эффектов ГК и их профилактика.

Название побочного эффекта	Частота	Профилактика
1. Гормональные:		
– гиперкортицизм	>10%	минимальные эффективные дозы ГК
– гирстуцизм, аменорея	1-10%	минимальные эффективные дозы ГК
– эректильная дисфункция	<1%	минимальные эффективные дозы ГК
– сахарный диабет	<1%	прием гипогликемических препаратов
– остеопороз	>10%	прием препаратов кальция и витамина Д
2. Желудочно-кишечные:		
– усиление аппетита	>10%	строгая диета
– тошнота, рвота	>10%	противорвотные препараты
– язва желудка	<1%	ингибиторы протонного насоса

– панкреатит	<1%	прием М-холинолитиков
3. Сердечно-сосудистые:		
– артериальные гипертензии	1-10%	гипотензивные препараты
– атеросклероз, дислипидемия	1-2%	прием статинов
– отеки	1-5%	уменьшить потребление соли, прием диуретиков
– гипокалиемия	1-10%	прием препаратов калия
4. Восприимчивость к инфекциям	>10%	профилактика инфекций, прием антибиотиков
5. Аллергические	<1%	перейти на прием другого ГК
6. Психозы	<1%	снизить дозу ГК

Кроме побочных эффектов, указанных в таб.5-5, возможны и другие побочные действия ГК: истончение кожи, стрии, пурпура, панникулит, повышение внутричерепного давления, катаракта, глаукома, миопатии, ухудшение заживления ран и т.д.

Прием ГК и хирургические операции

Доказано, что прием ГК даже в течение короткого времени приводит к подавлению деятельности гипоталамуса, гипофиза и надпочечников. Поэтому если больным РЗ, принимающим в качестве лечения ГК, по какой-то причине предстоит хирургическая операция, то им необходима заместительная терапия гидрокортизоном гемисукцинатом. В таких случаях гидрокортизон гемисукцинат 100 мг в/м вводят каждые 6 часов в сочетании с обычной поддерживающей дозой ГК с первого по третий послеоперационный день, а на четвертый день после операции гидрокортизон гемисукцинат отменяют, оставляя без изменений поддерживающую дозу ГК.

Прием ГК во время беременности и лактации

Прием ГК в период беременности относительно безопасен как для матери, так и для плода. Во время кормления грудью больным женщинам рекомендуется прием низких доз ГК (<7,5 мг/сут). Более высокие дозы ГК таким женщинам не рекомендуются из-за риска угнетения у ребенка синтеза эндогенных гормонов и замедления роста.

Глюкокортикостероиды внутрисуставно

Это наиболее часто используемые препараты для введения в полость сустава (иногда в периартикулярные структуры). Используются микрокристаллические формы глюкокортикоидов (ГК). Кристаллы ГК фагоцитируются клетками синовиальной оболочки и, медленно растворяясь, создают необходимую противовоспалительную концентрацию ГК в полости сустава в течение нескольких недель. Несмотря на

выраженный и быстрый клинический эффект данной процедуры, локальное введение ГК не влияет на причину воспаления суставов и является симптоматическим видом терапии. При воспалительных заболеваниях суставов (РА, АС, ПсА, РеА), ОА с поражением крупных суставов и подагре внутрисуставное введение ГК является вспомогательным методом подавления воспаления в отдельно взятых суставах, только дополняющим основную патогенетическую терапию.

Важно представлять, что локальное введение ГК является разовой процедурой. Вопрос о необходимости повторного введения в тот же или какой-либо другой сустав решают в зависимости от результатов первой инъекции. Интервал между введениями ГК в разные суставы должен быть не менее 7 дней. Известно, что потребность в частом внутрисуставном введении ГК свидетельствует о неэффективности базисной терапии РЗ и, по существу, представляет эквивалент системной глюкокортикоидной терапии.

В настоящее время применяют 4 группы, предназначенных для локального введения: триамсинолона ацетонид (кеналог) в разовой дозе 40 мг, бетаметазона дипропионат (дипроспан или флостерон) в разовой дозе 7,5 мг, метилпреднизолона ацетат (депо-медрол) в разовой дозе 40-80 мг и гидрокортизона ацетат в разовой дозе 125 мг. По относительной длительности растворения кристаллов ГК их классифицируют как препараты короткого действия (гидрокортизона ацетат), среднего (метилпреднизолона ацетат) и длительного (триамсинолона ацетонид и бетаметазона дипропионат) действия.

Показания: неинфекционный воспалительный процесс в отдельных суставах и периартикулярных структурах и артриты функционально значимых суставов у больных с полиартритом в период ожидания эффекта от базисной терапии.

Противопоказания: инфекционный процесс в суставе и окружающих тканях, наличие при пункции сустава гнойной синовиальной жидкости, геморрагический синдром; асептический некроз прилежащих к суставу эпифизов; анатомическая недоступность сустава (значительное сужение суставной щели, фиброзный анкилоз); отсутствие объективных признаков воспаления сустава; отсутствие эффекта от предшествующих двух инъекций.

Осложнения: коллаптоидное состояние, микрокристаллическое воспаление (реакция на внутрисуставное и особенно на периартикулярное введение ГК), кровотечение (наружное или в полость сустава), дегенеративные изменения мягких тканей, инфицирование сустава (крайне редкое осложнение), сосудистая реакция (гиперемия лица и верхней половины туловища) в течение суток после инъекции, повышение артериального давления и гипергликемия.

Несмотря на разнообразие возможных осложнений локального введения ГК, они встречаются редко и в абсолютном большинстве случаев не опасности не представляют.

Техника введения препаратов. Доза вводимого в сустав глюкокортикоида зависит от размеров сустава и степени локального воспаления. Препараты обычно расфасованы таким образом, что 1 флакон (или ампула) содержат разовую дозу для 1 крупного сустава (коленного, тазобедренного). Для средних суставов (голеностопного, лучезапястного, локтевого, плечевого) используют половинную дозу. Для мелких (пястно-фаланговых, межфаланговых) доза составляет $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{5}$ содержимого ампулы. Препарат разводят физиологическим раствором до общего объема 2–5мл (в зависимости от величины инъецируемого сустава) для удобства введения. При периартикулярном введении препарат разводят анестетиком (0,5% новокаин или 2% лидокаин) исключительно для последующей оценки правильности введения. При точном введении смеси боль должна исчезнуть (или значительно уменьшиться) сразу после процедуры.

Пункция мелких суставов кистей. Пункцируют только припухшие суставы в положении небольшого (170–150°) сгибания пальца. При этом иглу диаметром 0,4–0,6мм вводят перпендикулярно оси пальца под оттеснённое выпотом дорсально сухожилие разгибателя до характерного ощущения «провала». Вводят 0,2–0,3мл суспензии (препарат разводят физиологическим раствором до общего объема 2мл). При этом инъецируемый сустав увеличивается в объеме. Техника введения в пястно-фаланговый сустав аналогична. Одновременно можно пунктировать до 5 мелких суставов.

Пункция лучезапястного сустава. Точка введения иглы (диаметром 0,6–0,8мм) находится пальпаторно на продолжении оси 2-го межпальцевого промежутка. Игла вводится перпендикулярно или под небольшим (60–70°) углом в проксимальном направлении. При введении в полость сопротивление поршня минимально.

Пункция локтевого сустава. Сустав состоит из сообщающихся плече-локтевого и плече-лучевого суставов, поэтому выбор места пункции не принципиален. При заднем доступе (плече-локтевой сустав) пациент сгибает локтевой сустав под углом 90°. Игла вводится перпендикулярно оси плеча сразу над краем локтевого отростка или по его боковой поверхности. При латеральном доступе пунктируют плече-лучевой сустав.

Пункция плечевого, ключично-акромиального суставов и субакромиальной сумки. Плечевой сустав пунктируют спереди, между пальпаторно определяемой головкой плечевой кости и клювовидным отростком, ориентируясь на глубину погружения иглы (2–3см) и отсутствие сопротивления введению. Место для пункции субакромиальной сумки находится на 1,5–2см кзади от наиболее выступающей

части акромиона. Иглу диаметром 0,8–1,0мм вводят под акромион в горизонтальном направлении на глубину 2,5–3см и добиваясь свободного введения препарата.

Пункция коленного сустава. Необходимость пунктировать коленный сустав возникает чаще всего. При значительном выпоте это наиболее простая процедура. Существуют 3 доступа. Наиболее практичен латеральный доступ к верхнему завороту.

Острая ревматическая лихорадка

Определение

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ)–системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе (кардит), суставах (артрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема), развивающееся у предрасположенных лиц (главным образом у детей 7-15 лет), вследствие инфицирования β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) и развития аутоиммунного ответа на антигены этого стрептококка.

ОРЛ в нашей стране и в странах СНГ очень часто обозначают термином «ревматизм» (в то время как во всем мире под термином «ревматизм» понимают общее название всех ревматических заболеваний).

Коды по МКБ-10

I00-I02 Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ).

Эпидемиология

В подавляющем большинстве случаев ОРЛ развивается у детей и подростков (7-15) лет, реже у молодых людей (до 23 лет).

Классификация

I. Клинические формы: ОРЛ, повторная ревматическая лихорадка.
II. Клинические проявления: основные (кардит, артрит, хорея, кольцевидная эритема, ревматические узелки) и дополнительные (лихорадка, артралгия, абдоминальный синдром, серозиты). *III. Исходы:* выздоровление и хроническая ревматическая болезнь сердца (без порока и с пороком сердца). *IV. Недостаточность кровообращения.*

Этиология

В настоящее время доказано, что возникновение ревматизма и его рецидивы связаны с β -гемолитическим стрептококком группы А. Но при этом, ОРЛ заболевают только 0,3-3% (в среднем 1%) людей инфицированных БГСА, имеющих предрасположенность к этой болезни.

В развитии ОРЛ определенное значение имеет генетическая

предрасположенность, которая подтверждается высокой семейной агрегацией этой болезни и гораздо большей частотой обнаружения аллоантигена В-лимфоцитов HLA D8/17 у больных ОРЛ по сравнению со здоровыми.

Патогенез

Патогенез ОРЛ определяется двумя основными процессами: 1) прямым токсическим воздействием ферментов БГСА; 2) иммунным ответом на антигены БГСА, приводящим к синтезу специфических антител, перекрестно реагирующих с антигенами синовиальной мембраны суставов, ЦНС, сарколеммы кардиомиоцитов, клапанов сердца, кожи и некоторых других органов и тканей (феномен молекулярной мимикрии).

Стрептококк, попадая в организм, вырабатывает вещества (М-протеин, пептидогликан, стрептолизин-О, гиалуронидаза, стрептокиназа, дезоксирибонуклеаза и др.), которые обладают выраженным кардиотоксическим действием и способны подавлять фагоцитоз, повреждать лизосомальные мембраны и основное вещество соединительной ткани. Гуморальные и клеточные иммунологические сдвиги при ОРЛ выражаются в повышении титров антистрептококковых антител, а именно антистрептолизина О (АСЛ-О), антистрептогиалуронидазы (АСГ), антистрептокиназы (АСК). Имеющаяся определенная иммунологическая связь между антигенами стрептококка и тканями миокарда и эндокарда (антигенная общность или феномен молекулярной мимикрии) приводит к включению аутоиммунного механизма. Вырабатываются аутоантитела к миокарду и эндокарду, т.е. присоединяется аутоиммунный компонент воспаления. Все эти патологические изменения при ОРЛ приводят к воспалению сердца (кардиту), преимущественно к воспалению миокарда (миокардит), а в некоторых случаях (у 20-25% больных) развивается одновременно поражение эндокарда (эндокардит) с формированием порока сердца. Повторные атаки ОРЛ приводят к хронической ревматической болезни сердца с обязательным поражением эндокарда и развитием приобретенных пороков сердца.

Клиническая картина

ОРЛ начинается спустя 2-3 недели после перенесенной острой или обострения хронической стрептококковой инфекции (ангины, скарлатины, фарингита). Этот период проявляется острым повышением t^0 тела до 38,5-39⁰С, отсюда название болезни – острая ревматическая лихорадка.

Затем болезнь вступает в «латентный» («немой») период (продолжительностью от 1 до 3 недель), характеризующийся бессимптомным течением или легким недомоганием, артралгиями, иногда субфебрильной температурой тела, увеличением СОЭ, нарастанием титров АСЛ-О, АСК, АСГ. В конце «латентного» периода развиваются

классические признаки болезни, т.е. развивается первая атака ОРЛ, характеризующаяся клиническими проявлениями кардита, полиартрита, хореи, поражения кожи, подкожной клетчатки и других органов и систем.

Ревматический кардит. Это наиболее частый признак ОРЛ. Кардит наблюдается почти у 95% больных и определяет тяжесть и исход болезни. При кардите отмечается воспаление всех или отдельных слоев стенки сердца, чаще всего имеет место одновременное поражение миокарда и эндокарда (эндомиокардит). Самым главным компонентом ревматического кардита является эндокардит (преимущественно митрального, реже аортального клапана).

Основным признаком ревматического эндокардита является систолический шум на верхушке (проявление митральной регургитации). Он занимает более половины систолы, лучше всего прослушивается в области верхушки сердца и проводится в левую подмышечную область. Этот шум определяется после I тона, интенсивность не изменяется при перемене положения тела и дыхания. Более редким симптомом ревматического эндокардита является диастолический шум во II межреберье справа, характерный для аортальной регургитации. Он отмечается сразу после II тона, имеет убывающий характер и лучше всего выслушивается вдоль левого края грудины в III-IV межреберье.

Кардит характеризуется тахикардией, кардиомегалией, аритмией, болями в области сердца, а в тяжелых случаях ритмом галопа и сердечной недостаточностью. Тахикардия определяется в виде ЧСС до 100 в минуту, в тяжелых случаях – до 120 и более в минуту. Кардиомегалия характеризуется одновременной гипертрофией и дилатацией левого и правого желудочков. Аритмия проявляется синусовой тахикардией или экстрасистолией, а в тяжелых случаях возможны пароксизмальная тахикардия или частые желудочковые экстрасистолы. Боли в области сердца носят длительный, ноющий характер, без четкой локализации (т.е. некоронарного характера). Ритм галопа – это трехчленный ритм сердца, связанный с появлением III патологического тона и свидетельствующий о тяжелом поражении миокарда. Сердечная недостаточность развивается чаще по левожелудочковому типу, реже отмечается тотальная сердечная недостаточность. Развитие сердечной недостаточности отмечается при тяжелом течении болезни.

При развитии ревматического приобретенного порока сердца (РППС) отмечается физикальные данные характерные для того или иного приобретенного порока. Частота формирования РППС после первой атаки ОРЛ у детей составляет 20-25%. Среди подростков, перенесших первую атаку ОРЛ, пороки сердца диагностируют в 1/3 случаев. У взрослых пациентов данный показатель составляет 39-45%,

причем максимальную частоту возникновения РППС наблюдают в течение первых трех лет от начала болезни. При развитии РППС преобладают изолированные пороки сердца, чаще – митральная недостаточность. Реже формируется недостаточность аортального клапана или комбинированный митрально-аортальный порок сердца. Развитие гемодинамически значимого митрального стеноза в дебюте ОРЛ наблюдают редко. Примерно у 7-10% больных после перенесенного кардита развивается пролапс митрального клапана.

Ревматический полиартрит. Наблюдается в среднем у 80% больных. В основе его лежит острое воспаление синовиальной оболочки суставов. Основные симптомы ревматического полиартрита: симметричные боли в крупных суставах, припухлость и гиперемия в области суставов, резкое ограничение движений, летучий характер болей, быстрый положительный эффект НПВП, отсутствие остаточных явлений в суставе. Ревматический полиартрит сочетается с другими основными и дополнительными признаками ОРЛ, в первую очередь с кардитом и крайне редко отмечается изолированное его течение (без кардита).

Нейроревматизм или ревматическая хорея. Это особый вид хореи при ОРЛ носит название хорея Сиденгана (по фамилии врача, впервые описавшего этот синдром) или малая хорея (т.к. признаки хореи полностью обратимы). Характеризуется следующими признаками: мышечная слабость, нарушение почерка у детей-школьников, гиперкинезы, снижение памяти, головная боль и эмоциональная лабильность, которые быстро и полностью исчезают на фоне лечения НПВП и ГК.

Ревматизм кожи и подкожной клетчатки. Проявляется кольцевидной эритемой (бледно-розовые, кольцевидные высыпания в области туловища и голеней) у 4-17% больных и подкожными ревматическими узелками (округлые, плотные, безболезненные узелки в области разгибательной поверхности коленных, локтевых, плюснефаланговых и пястно-фаланговых суставов) у 1-3% больных. Эти признаки наблюдаются на фоне высокой активности болезни, сочетаются с кардитом и полиартритом и подвергаются полному обратному развитию (кольцевидная эритема в течение 2-3 дней, а узелки – 2-3 недель).

Ревматическое поражение легких. Характеризуется признаками легочного васкулита и пневмонита (крепитация, кашель, кровохарканье, лихорадка, мелкопузырчатые хрипы в легких, рентгенологически множественные очаги затемнения). *Ревматический плеврит.* Имеет обычную симптоматику. Его отличительная особенность – быстрый положительный эффект от антиревматической терапии. *Ревматическое поражение почек.* Отмечается картина гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом. *Ревматический перитонит.* Проявляется абдоминальным синдромом (чаще у детей), характеризуется болями в животе, тошнотой, рвотой, иногда напряжением мышц живота.

Данные лабораторного исследования

Анализ крови: увеличение СОЭ, повышение уровня СРБ, высокий титр антител к БГСА в крови (АСЛ-О, АСК, АСГ).

Данные инструментального исследования

ЭКГ: диагностика признаков нарушения ритма и проводимости (тахи-или брадикардия, экстрасистолия а-в блокады). ЭхоКГ: диагностика клапанного порока сердца, а также признаков гипертрофии миокарда и дилатации полостей левого и правого желудочков.

Диагностические критерии

I. Большие критерии: 1) кардит; 2) полиартрит; 3) малая хорея; 4) кольцевидная эритема; 5) подкожные ревматические узелки. *II. Малые критерии:* клинические (артралгии и лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$), лабораторные (увеличение СОЭ $>30\text{мм/ч}$, повышение уровня СРБ в 2 и более раз выше нормативных значений), инструментальные (на ЭКГ удлинение интервала P-R $>0,2\text{с}$ и на ЭХоКГ признаки митральной и/или аортальной регургитации). *III. Доказательства, подтверждающие инфицированность организма БГСА:* (повышение титров АСЛ-О и других противострептококковых антител; выделение из глотки стрептококка группы А, положительный тест обнаружения антигена БГСА, аналитические данные о перенесенной 2-3 недели назад ангины).

Диагностическое правило. Наличие двух больших или одного большего и двух малых критериев и доказательства инфицированности организма БГСА подтверждают диагноз ОРЛ.

Лечение

Цели лечения. Элиминация (эрадикация) БГСА из глотки, подавление активности воспалительного процесса, предупреждение формирования пороков сердца.

Показания к госпитализации. Госпитализируют всех больных ОРЛ в активной фазе болезни.

Немедикаментозное лечение. Основой немедикаментозного лечения ОРЛ является соблюдение ими лечебного режима. Режим больного зависит от наличия кардита и степени его активности. Рекомендуются постельный или полупостельный режим до наступления клинического улучшения, нормализации СОЭ и других лабораторных показателей, но не менее 2 недель.

Медикаментозное лечение.

Этот вид лечения является обязательным при ОРЛ. Различают этиологическое, патогенетическое и симптоматическое лечение.

Этиотропное лечение.

Этиотропное или антимикробное лечение направлено на эрадикацию БГСА из глотки. Этиотропная терапия проводится β -лактамами антибиотиками, а препаратами выбора являются группы пенициллинов или цефалоспоринов. При этом взрослым и подросткам бензилпенициллин назначается в/м по 0,5-1млн ЕД 4 раза в сутки, а

детям по 0,25-0,5 млн ЕД 4 раза в сутки в течение 10 дней. Через 10 дней (на 11-й день) вводится дюрантная (продолжительная) форма препарата – бензатин бензилпенициллин.

При непереносимости β -лактамовых антибиотиков назначаются азитромицин (взрослым 0,25г/сут и детям 12мг/кг в сутки в 1 прием), джозамицин (взрослым 0,5г 3 раза в сутки и детям 50мг/кг в сутки в 3 приема), кларитромицин (взрослым 0,25г 2 раза в сутки и детям 15мг/кг в сутки в 2 приема), макролиды (эритромицин внутрь 3 раза в день по 0,5г. взрослым и по 0,25г детям) или линкозамиды (линкомицин внутрь 3 раза в день взрослым по 0,5г и детям по 0,25г). Все эти антибиотики назначаются в течение 10 дней. После 10 дневного курса лечения этими группами антибиотиков, как и в первом случае, осуществляется переход на бензатин бензилпенициллин.

Патогенетическая (или противовоспалительная) терапия.

Для проведения противовоспалительной терапии используются НПВП и ГК.

НПВП являются основой патогенетической («базисной») терапии при ОРЛ. Можно применять любой НПВП, например, диклофенак взрослым и подросткам по 25-50 мг 3 раза в сутки, а детям по 1мг/кг 3 раза в сутки до исчезновения воспалительной активности (в среднем в течение 2 мес.).

ГК следует применять только для лечения тяжелого и угрожающего жизни кардита. Наиболее часто применяется преднизолон в суточной дозе 10-20 мг/сут в течение 2 недель (до достижения лечебного эффекта), а затем дозу снижают по 2,5мг в неделю до полной отмены с последующим переводом на прием НПВП.

3. Симптоматическое лечение.

Проводится в зависимости от видов развившихся осложнений, а при развитии порока сердца проводится хирургическое лечение.

Профилактика

Профилактика ОРЛ бывает первичная и вторичная.

Первичная профилактика (т.е. предупреждение первой атаки ОРЛ) включает комплекс индивидуальных и общественных мер, направленных на предупреждение первичной заболеваемости (закаливание организма, борьба со скученностью в детских садах, школах, общежитиях и казармах для уменьшения экспозиции стрептококкового окружения).

Одним из основных видов первичной профилактики ОРЛ является антибиотикотерапия острой и хронической рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллита и фарингита) в течение 10 дней с использованием β -лактамов: амоксициллин по 1,0г взрослым и по 0,5г детям 2 раза в сутки или цефалоспорины (цефадроксил 1г 2раза в сутки). Можно применять однократно бензатина бензилпенициллин 600 тыс. ЕД детям и 1,2 млн. ЕД взрослым в/м. При непереносимости β -

лактамов рекомендуются макролиды или линкозамиды (как указано выше).

Вторичная профилактика состоит в регулярном введении антибиотика в целях предупреждения инфицирования БГСА верхних дыхательных путей и последующего возникновения повторных ревматических атак.

В настоящее время вторичную профилактику начинают в стационаре сразу после окончания антибиотикотерапии. Препаратом, используемым для вторичной профилактики ОРЛ, является бензатин бензилпенициллин (т.е. пролонгированный пенициллин). Наиболее эффективной формой бензатин бензилпенициллина в настоящее время является экстенциллин, который вводится в/м 1 раз в 3 недели взрослым и подросткам в дозе 2,4 млн. ЕД, детям с массой тела больше 25 кг в дозе 1,2 млн. ЕД и детям с массой тела до 25 кг в дозе 600 тыс. ЕД в течение длительного времени.

Рекомендуется следующая продолжительность вторичной профилактики:

1. Больным, у которых во время предшествующей атаки не было кардита, профилактику следует проводить до достижения ими 18-летнего возраста, но как минимум 5 лет после последней атаки;

2. Больным с признаками поражения сердца при первой атаке профилактику следует проводить до достижения ими 25-летнего возраста, но как минимум 10 лет после последней атаки;

3. Для больных с клапанными пороками сердца (в том числе после оперативного лечения) рекомендуется вторичная профилактика в течение всей жизни.

В настоящее время бициллин-5 не применяется для проведения вторичной профилактики, т.к. этот препарат по данным Института ревматологии РАМН (г. Москва) не соответствует фармакокинетическим требованиям и не дает требуемого эффекта.

Исход

ОРЛ заканчивается выздоровлением в 75-80% случаев у детей, в 60-70% случаев у подростков и в 55-60% случаев у взрослых, а в остальных случаях отмечается переход в хроническую ревматическую болезнь сердца с возможным развитием РППС. Как правило, РППС регистрируют в течение 3 лет и более от начала болезни. Преобладают изолированные РППС, чаще недостаточность митрального клапана, реже недостаточность аортального клапана и митральный стеноз. В отдаленных случаях выявляют сочетанный митральный порок или комбинированный митрально-аортальный порок сердца. Повторные атаки ОРЛ приводят к более выраженным клапанным патологиям сердца.

Прогноз

Непосредственная угроза жизни в связи с ОРЛ отсутствует (за

исключением очень редких случаев тяжелого кардита у детей). В основном прогноз определяется состоянием сердца и наличием РППС. Очень важным являются сроки начала терапии, т.к. при поздно начатом лечении и при отсутствии лечения риск формирования РППС резко увеличивается.

Диспансеризация

Все больные, перенесенные ОРЛ, подлежат диспансерному наблюдению. Лица, у которых отмечается выздоровление от ОРЛ, снимаются с учета после окончания сроков вторичной профилактики. А лицам с хронической ревматической болезнью сердца необходим, как минимум, ежегодный контроль показателей воспалительной активности, выраженности клапанной патологии сердца и состояния гемодинамики.

Хроническая ревматическая болезнь сердца

Определение

Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) – это заболевание, характеризующееся поражением сердечных клапанов в виде поствоспалительного краевого фиброза створок клапанов, сформировавшееся после перенесенной ОРЛ.

Коды по МКБ-10

I00-I05. Хроническая ревматическая болезнь сердца.

Эпидемиология

Распространенность ХРБС среди детей, подростков и взрослых составляет соответственно 30, 58 и 21 на 100000 населения. Частота впервые выявленной ХРБС достигает 11 случаев на 100000 населения.

Клинико-инструментальная диагностика и классификация

Классификация, клинические проявления и данные инструментальных данных зависят от выраженности и вида сформировавшегося РППС.

Лечение

Лечебные мероприятия при ХРБС сердца включают в себя лечение активной фазы ОРЛ, первичную и вторичную профилактику ОРЛ, коррекцию сердечной недостаточности и хирургическое лечение РППС.

Хирургическое лечение

Общими показаниями к хирургическому лечению больных с ХРБС и РППС являются выраженные клинические проявления пороков сердца или их осложнения (сердечная недостаточность ФК III-IV, легочная гипертензия, стенокардия, аритмии, систолическая дисфункция левого желудочка и т.д.). Более подробно сведения о целях и видах хирургического лечения представлены в зависимости от вида РППС.

Ревматоидный артрит

Определение

Ревматоидный артрит (РА)–хроническое аутоиммунное воспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся преимущественным поражением периферических суставов по типу эрозивного артрита (синовита) и развитием внесуставных признаков, в том числе воспалительной патологией внутренних органов.

Коды по МКБ

M05. Серопозитивный ревматоидный артрит. M05.0. Синдром Фелти. M05.1. Ревматоидная болезнь легких. M05.2. Ревматоидный васкулит. M05.3. РА с вовлечением других органов и систем. M06. Другие ревматоидные артриты. M06.0. Серонегативный РА. M06.1. Болезнь Стилла у взрослых. M06.9. РА вероятный.

Эпидемиология

Дебют РА может быть в любом возрасте, включая детский и пожилой возраст, а пик начала болезни приходится на возраст 30-55 лет. Частота встречаемости РА среди взрослого населения составляет 0,5-2%, но при этом распространенность болезни у женщин старше 65 лет достигает 5%. Женщины болеют РА чаще, чем мужчины (соотношение 4:1).

Классификация

Основной диагноз: РА серопозитивный, РА серонегативный, РА + синдром Фелти, РА + болезнь Стилла у взрослых, РА вероятный.

Клиническая стадия: ранняя стадия (длительность болезни менее 6 месяцев), развернутая стадия (длительность болезни до 2-х лет), поздняя стадия (длительность болезни более 2-х лет).

Активность болезни: 0 степень или ремиссия ($DAS28 < 2,6$), 1 степень или низкая ($2,6 < DAS28 < 3,2$), 2 степень или средняя ($3,2 < DAS28 < 5,1$), 3 степень или высокая ($DAS28 > 5,1$).

R-логическая стадия: I, II, III и IV.

Функциональный класс: I–полностью сохранены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность; II–сохранены самообслуживание и профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность; III–сохранено самообслуживание, ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность; IV–ограничены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность.

Этиология

Этиология РА в настоящее время не установлена. Возможными причинами развития болезни могут быть инфекционные агенты (стрептококки, микоплазмы, вирусы), а также эндогенные факторы (цитруллинированные белки и пептиды).

К развитию РА предрасполагают беременность, аборт и роды

(особенно в первые 3 месяца после аборт и родов), охлаждение, травмы суставов, холодный влажный климат. Важнейшим фактором риска развития РА считают курение, которое часто ассоциируется с более тяжелым течением заболевания (серопозитивность по РФ, появление ревматоидных узлов, быстрое эрозирование суставов).

Возможные этиологические факторы, взаимодействуя с *генетической предрасположенностью*, принимают не прямое, а опосредованное участие в развитии РА. Наличие генетической предрасположенности к развитию РА подтверждается тем, что у монозиготных близнецов и родственников первой степени встречаемость РА гораздо выше по сравнению с общей популяцией.

Риск развития РА ассоциирован с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости II класса HLA-DR4 (DR1), который включает более 22 аллелей. При изучении индивидуальных аллелей было идентифицировано два вида HLA-DR4 (DR1), наиболее тесно ассоциированных с РА: DRB1*0401 и DRB1*0404. Характерной особенностью этих аллелей считают аминокислотную последовательность. Существует несколько гипотез, объясняющих связь между носительством HLA-DR4 (DR1) и развитием РА. Предполагают, что HLA-DR4 (DR1) может эффективно презентировать артритагенный пептид Т-лимфоцитам. Согласно другой модели, при возникновении молекулярной мимикрии между аминокислотной последовательностью HLA-DR4 (DR1) и артритагенного антигена, сам HLA-DR4 (DR1) может индуцировать активацию Т-клеток.

Кроме того, носительство SE ассоциировано с тяжестью течения РА и прогрессированием эрозивного процесса. Особый интерес представляют антитела к циркулирующему цитруллиновому пептиду (АЦЦП). Установлено, что образование цитруллина из аргинина представляет собой посттрансляционную конверсию одной аминокислоты в другую в результате дезаминирования. Цитруллирование белков – универсальный процесс, ассоциированный с развитием воспаления, а также с влиянием факторов внешней среды, в первую очередь, курением. В недавних исследованиях было убедительно показано, что сочетание носительства HLA-DR4 (DR1) с курением (а также со злоупотреблением кофеином и приемом контрацептивов) существенно увеличивает риск развития РФ-позитивного и, особенно, АЦЦП-позитивного РА.

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

Патогенез

В основе патогенеза РА лежит сочетанное влияние генетически

детерминированных и приобретенных дефектов нормальных иммуно-регуляторных механизмов. Это определяет многообразие клинических и иммунологических проявлений.

Сущность патологического процесса при РА заключается в системном аутоиммунном воспалении, синовиальной оболочки 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 – образование новых сосудов (неоангиогенез). Этот процесс ассоциирован с транссудацией и миграцией лимфоцитов в синовиальную ткань.

Развитие РА связано с генетически детерминированным Т-клеточным иммунным ответом против широкого спектра потенциально патогенных (артритогенных) антигенов. Для РА характерна гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-12, ИЛ-7, ИЛ-17, ИЛ-18, а также ИЛ-2 и гамма-интерферон. Важная особенность иммунного ответа при РА – это преобладание синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными. В конечном итоге провоспалительные цитокины (центральное место среди которых занимают ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6), индуцируют 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: а) *Ранняя стадия*. Для нее характерны появление неспецифического воспаления и синтез органонеспецифических аутоантител (РФ и АЦЦП); б) *Развернутая 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; в) *Поздняя стадия*. Для нее характерно появления соматических мутаций и нарушений апоптоза синовиальных клеток.

Несколько подробно остановимся на роли некоторых иммунопатологических факторов.

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%. В синовиальной ткани при РА отмечают накопление в избыточном количестве CD4⁺, CD8⁺, CD28⁻Т-клеток, которые обладают способностью вызывать эрозии в костях суставов. 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, приводит к анергии и гибели Т-клеток. В ревматоидной синовиальной ткани выявляют большое количество костимуляторных факторов, что может приводить к активации и пролиферации Т-клеток, поддерживающих развитие аутоиммунного процесса, даже при отсутствии специфических аутоантигенных стимулов.

Нарушение апоптоза. Существенную роль в прогрессировании РА играют нарушения апоптоза (программированной гибели) Т-клеток. В синовиальной ткани при РА выявляют накопление гена опухолевой супрессии p53, а мутации в этом гене приводят к нарушениям нормальной репарации ДНК и процесса апоптоза Т-лимфоцитов.

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, развивающимся при переносе синовиальной ткани от пациентов с активным РА, было доказано, что В-лимфоциты участвуют в активации CD4⁺ Т-клеток в воспаленной 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 (B7 и CD40), необходимые для полноценной активации Т-клеток. Также есть данные о прямой роли В-клеток в развитии суставной деструкции.

Тучные клетки. Установлено, что активация тучных клеток, приводит к синтезу широкого спектра медиаторов воспаления (гистамина, ФНО- α , триптазы, химазы и некоторых других), играющих большую роль в развитии ревматоидного синовита. Эти клетки, в свою очередь, также синтезируют провоспалительные медиаторы, вызывающие отек 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 синовиальную жидкость. Существенное увеличение объема ревматоидной синовиальной ткани создает 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.

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

Общая характеристика основных цитокинов при РА.

Цитокин	Источник	Эффект	Возможности для фармакотерапии
Макрофагальный колониестимулирующий фактор	Макрофаги	Т-клеточный иммунный ответ	Моноклональные анти-тела к макрофагальному колониестимулирующему фактору
ФНО-α	Макрофаги, Т- и В-клетки	Основной провоспалительный цитокин РА	Ингибиторы ФНО-α (зарегистрированы для лечения РА)
ИЛ-1	Макрофаги, Т- и В-клетки	Важный провоспалительный цитокин РА	Ингибитор ИЛ-1; (зарегистрирован для лечения РА)
ИЛ-6	Макрофаги, Т- и В-клетки	Синтез эндотелиального фактора роста, резорбция кости	Хуманизированные моноклональные антитела к ИЛ-6 (зарегистрирован для лечения РА)
ИЛ-15	Макрофаги	Индукция синтеза ФНО-α (посредством активации Т-клеток)	Моноклональные антитела к ИЛ-15

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 (стромелизин или матриксная металлопротеиназа-3, макрофагальная эластаза или матриксная металлопротеиназа-12 и другие), которых синтезируют макрофаги и синовиальные фибробласты под влиянием провоспалительных медиаторов. 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 сопровождается адекватное формирование новой костной ткани, при РА локальная костная резорбция существенно преобладает над процессами восстановления. В основе этого феномена лежат несколько механизмов: а) в зоне воспаления наблюдают гиперпродукцию ФНО- α , обладающий способностью увеличивать количество остеокластов и снижать количество остеобластов в очаге поражения; б) там же выявляют накопление лиганда рецепторного активатора NF- κ B (receptor activator NF- κ B ligand – RANKL), способствующей деструкции кости за счет повышения активности остеокластов.

Роль аутоантител. Предполагают, что РФ и АЦЦП не только являются диагностическим маркером, 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 суставов. Пассивное введение АЦЦП вызывает резкое ухудшение течения экспериментального коллагенового артрита.

Другие факторы. К другим важным стимуляторам воспаления и тканевой деструкции относят продукты активации комплемента (анафилотоксины C3a, C5a). Их образование связано с РФ-содержащими иммунными комплексами и АЦЦП, а также широким спектром «неимунных» медиаторов, включая оксид азота, нейропептиды (субстанция P), метаболиты арахидоновой кислоты, факторы свертывания крови и фибринолиза.

Таким образом, РА считают гетерогенным, мультифакторным заболеванием. При этом внешне средовые и генетические факторы риска вносят различный вклад при формировании разных вариантов болезни.

Клиническая картина

Поражение суставов.

Клинические признаки поражения суставов могут быть условно разделены на 2 категории: потенциально обратимые (синовит) и необратимые структурные (эрозии, анкилоз). Такое разделение имеет значение для установления стадии заболевания, прогноза и выбора тактики лечения.

Для удобства признаки поражения суставов изложим в зависимости от клинической стадии болезни.

Ранняя стадия.

Поражаются преимущественно мелкие суставы кистей и стоп, коленные суставы и шейный отдел позвоночника. Но при этом надо помнить о том, что при РА может поражаться любой сустав и теоретически в процесс могут быть вовлечены все имеющиеся у человека суставы. В этих суставах отмечаются артралгии воспалительного характера, покраснение, припухлость и ограничение движения суставов, т.е. явления полиартрита. Полиартрит носит симметричный характер. При этом боль в суставах появляется и усиливается при движении и пальпации (во время бокового сжатия пястнофаланговых и плюснефаланговых суставов – тест «поперечного сжатия»), а припухлость связана с выпотом в полость сустава. Утренняя скованность в суставах вначале от 30 мин до 1-го часа, затем более 1-го часа. При этом длительность утренней скованности зависит от выраженности и тяжести синовита. Также в этой стадии отмечаются ослабление силы сжатия кистей. Вышеуказанные структурные повреждения могут развиваться быстро (иногда в течение первых месяцев болезни). Наиболее яркий признак воспаления синовиальной оболочки суставов при РА – утренняя скованность. Ее длительность обычно коррелирует с выраженностью синовита и составляет не менее 1 ч.

Развернутая и поздняя стадии.

Утренняя скованность в суставах более 2-х часов, иногда в течение дня (на фоне лечения утренняя скованность уменьшается или исчезает). Развиваются дефигурация, затем деформация суставов. При большой длительности болезни часто наблюдают атрофию мышц других локализаций: предплечья, надплечья, бедер, 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 объема 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 ее возможности, затрудняют выполнение обычных движений. Пациенту трудно удержать чашку, ложку и т.д. Этому способствует также развитие контрактуры большого пальца кисти.

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 нем 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 ее подвижности.

Суставы стоп бывают поражены у трети пациентов уже в раннем периоде заболевания. Процесс обычно локализован в плюснефаланговых суставах пальцев II-IV. К основным проявлениям артрита этой локализации относят боль при ходьбе и, особенно, при подпрыгивании или состоянии 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 парестезий 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.

Коленные суставы – частая локализация ревматоидного

поражения. Выпот в суставе определяют по ballotированию при пальпации в направлении с переднелатерального отдела к медиальной стороне. Поражение голеностопного сустава наблюдают реже, как правило, при тяжелом прогрессирующем полиартрите. Основное клиническое проявление данного состояния – отек в области лодыжки. При вовлечении в патологический процесс связочного аппарата и мышц голени может возникать нестабильность голеностопного сустава с частыми подвывихами.

Тазобедренный сустав обычно бывает вовлечен в патологический процесс на поздних стадиях заболевания. При истинном поражении тазобедренного сустава пациенты отмечают боль, иррадирующую в паховую область или нижний отдел ягодичной области. Поражение суставов позвоночника отмечают редко и на поздних стадиях. Страдает в основном шейный отдел вследствие артрита атланта-аксиального сустава. При этом возникают боли и скованность. Вовлечение дугоотростчатых суставов C_{III}-C_V может приводить к их смещению и, вследствие этого, к сдавлению спинного мозга. При РА также бывает поражен височно-нижнечелюстной сустав, ограничивая открытие рта и затрудняя прием пищи. Иногда выявляется поражение перстневидно-черпаловидного сустава (огрубение голоса, одышка, дисфагия, рецидивирующий бронхит). Характерным для этой стадии является поражение связочного аппарата и синовиальных сумок: тендосиновит в области лучезапястного сустава и кисти; бурсит, чаще в области локтевого сустава; синовиальная киста на задней стороне коленного сустава (киста Бейкера).

Как правило, вышеуказанные симптомы развернутой и поздней стадий появляются через 1-5 лет от начала болезни.

Внесуставные (системные) признаки РА.

Для РА характерны многочисленные внесуставные признаки. Появления и степень выраженности внесуставных признаков свидетельствуют о выраженности воспалительной активности болезни. Кроме того, эти симптомы являются факторами риска смертельных исходов болезни. Общая частота встречаемости внесуставных проявлений при РА колеблется в пределах 25-30% случаев.

К внесуставным проявлениям болезни относятся ревматоидные узелки, общие (конституционные) симптомы, воспаление мышц, ревматоидный васкулит, лимфоаденопатия, висцериты, поражения нервной системы, глаз и системы крови, а также синдромы антифосфолипидный, Фелти, Стилла у взрослых и Шегрена.

Ревматоидные узелки. Это подкожные узелки размером от фасоли до грецкого ореха, расположенные в области наиболее воспаленных суставов. При этом параметры узелка зависят от размера сустава, около которого расположены эти узелки. Наиболее часто ревматоидные узелки локализируются в области локтей (наружной

поверхности локтевого отростка), сухожилий кисти, ахилловых сухожилий, волосистой части головы и крестца. Эти узелки имеют плотную консистенцию, безболезненные, изменения почти над ними не изменены и не спаяны с подлежащими тканями. Ревматоидные узелки обычно появляются в развернутой и поздних стадиях (как правило, через 3-5 лет от начала болезни) и редко обнаруживаются в ранней стадии заболевания. У больных РА с длительным стажем болезни частота их обнаружения достигает 30%.

Общие (конституционные) симптомы. К этой группе симптомов относятся общая генерализованная слабость, лихорадка в пределах 37,0-37,5⁰С, похудание (иногда значительное, вплоть до ревматоидной кахексии).

Воспаление мышц. Характеризуется миалгиями и редко миозитами с развитием атрофий межкостных мышц кистей. Именно поражение мышц у больных РА является основной причиной снижения массы тела и ревматоидной кахексии.

Ревматоидный васкулит. Классическим видом ревматоидного васкулита являются воспалительное поражение сосудов кожи, т.е. кожный васкулит. При РА кожный васкулит проявляется дигитальным артериитом (боли, побеление, нарушение трофики, развитие незаживающих язв на кончиках пальцев рук и ног), изъязвлением кожи (иногда с развитием гангренозной пиодермии), микроинфарктами в области ногтевого ложа и livedo reticularis.

Кроме кожного васкулита, при РА ревматоидный васкулит может характеризоваться васкулитом внутренних органов с развитием клинико-лабораторных симптомов висцеритов (см. ниже).

Лимфоаденопатия. Это воспаление лимфатических узлов. Лимфоаденопатия, наряду с ревматоидными узелками, является одним из частых внесуставных проявлений РА. Этот симптом встречается на фоне высокой активности, тяжелого течения, быстро прогрессирующего варианта. Лимфоаденопатия проявляется увеличением размеров доступных пальпации лимфоузлов (подмышечных, паховых, подчелюстных, шейных и т.д.). Лимфоузлы размером от горошины до грецкого ореха, мягкие, безболезненные и подвижные.

Висцериты. Наиболее часто поражаются легкие, почки, сердце и крупные сосуды. Поражение легких при РА характеризуется сухим плевритом, реже экссудативным плевритом, интерстициальной пневмонией, сосудистой пневмонией (пневмонитом) и наличием ревматоидных узелков в легких (синдром Каплана). Ревматоидное поражение почек проявляется чаще всего вторичным амилоидозом почек (на фоне длительного течения) с развитием массивной протеинурии (от 1 до 3,5г в сутки и выше) и нефротического синдрома, а в финальной стадии – хронической почечной недостаточности. В некоторых случаях отмечается ревматоидный гломерулонефрит с

протеинурией (0,1-1г в сутки), микрогематурией и цилиндрурией. Патология сердца и крупных сосудов при РА проявляется перикардитом, миокардитом, эндокардитом с развитием приобретенного порока сердца (редко) и воспалением коронарных артерий (очень редко). В последнее время при длительном течении РА часто отмечается раннее и ускоренное развитие атеросклероза сосудов с развитием осложнений в виде инфаркта миокарда и инсульта головного мозга.

Поражение нервной системы. Характерными неврологическими проявлениями при РА являются компрессионная и симметричная сенсорно-моторная невропатии, множественный мононеврит, шейный миелит. В основе вышеуказанной ревматоидной патологии нервной системы лежит воспаление сосудов – васкулит.

Поражение глаз. Офтальмологическая патология при РА проявляется сухим кератоконъюнктивитом, эписклеритом, склеритом, склеромаляцией и периферической кератопатией. Ревматоидное поражение глаз обусловлено васкулитом сосудов глаз.

Поражение системы крови. Гематологическими признаками РА являются анемия, тромбоцитоз и нейтропения. Эти симптомы обусловлены появлением в крови и костном мозге аутоантител против форменных элементов крови и их предшественниц.

Антифосфолипидный синдром. Определение, патогенез, клинические и лабораторные данные антифосфолипидного синдрома (АФС) представлены в главе «Отдельные проблемы в ревматологии». Следует отметить то, что признаки АФС при РА развиваются гораздо реже, чем при СКВ.

Синдром Фелти. При наличии этого синдрома говорят об особой форме РА. Синдром Фелти наблюдается у больных РА с длительным течением и серопозитивной (IgM-РФ) формой болезни. Классическими симптомами синдрома Фелти является нейтропения (гранулоцитопения) и спленомегалия. Нейтропения (гранулоцитопения) характеризуется стойким и значительным снижением уровня нейтрофилов (гранулоцитов) в крови (до 1000 клеток в 1 мл крови и менее). Спленомегалия значительная, в среднем в 3-5 раз больше нормальных размеров. Кроме этого, при синдроме Фелти может наблюдаться гепатомегалия, ревматоидные узелки (до 80%), значительное похудание (до 70%), синдром Шегрена (до 60%), лимфоаденопатия (до 40%), язвы голеней (до 25%), пигментация кожи (до 20%) и высокие уровни РФ, СРБ и иммунных комплексов.

Синдром Стилла у взрослых. Синдром или болезнь Стилла, как правило, развивается у детей на фоне ювенильного артрита. Иногда синдром Стилла отмечается у взрослых на фоне длительного течения РА. Клинико-лабораторные проявления синдрома Стилла описаны в разделе «Ювенильный артрит».

Синдром Шегрена. Это своеобразный симптомокомплекс, который может развиваться первично (самостоятельно) и вторично на фоне хронических аутоиммунных РЗ. В первом случае это называется болезнью Шегрена, а во втором – синдром Шегрена. Синдром Шегрена наблюдается у больных РА с большим стажем болезни. При этом, РА является самой частой болезнью, при которой развивается синдром Шегрена. Определения, классификация, патогенез, клиника и лабораторные данные синдрома Шегрена представлены в разделе «Диффузные болезни соединительной ткани. Болезнь Шегрена».

Особенности сбора анамнеза и физикального исследования

При сборе анамнеза необходимо уточнить следующие моменты, которые могут повлиять на выбор методов лечения и оценку прогноза при РА: 1) продолжительность симптомов артрита; 2) длительность утренней скованности (для РА характерна длительность 1 ч и более, а на ранней стадии болезни 30 мин и более); 3) наличие суточного ритма боли в суставах с характерным усилением в ранние утренние часы; 4) стойкость признаков поражения суставов (6 нед и более); 5) сведения о сопутствующей патологии, предшествующем лечении и вредных привычках (курение, злоупотребление алкоголем и т.д.).

При физикальном обследовании суставов необходимо оценить следующие параметры: а) признаки воспаления суставов (припухлость, деформация за счет выпота, локальная гипертермия кожи); б) болезненность при пальпации и движении; в) объем движений в суставах; г) возникновение стойкой деформации суставов за счет пролиферации тканей, подвывихов, контрактур.

Лабораторные данные

Целями проведения лабораторных исследований является подтверждение диагноза, исключение других заболеваний, активности заболевания, оценка прогноза и эффективности лечения, а также выявление осложнений заболевания.

Общий анализ крови. Повышение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, эозинофилия, признаки умеренной нормохромной анемии. *Анемия* при РА является показателем активности заболевания. Анемию выявляют в 30-50% случаев. Возникает любые формы анемий, но чаще всего анемия хронического воспаления и, реже, железодефицитная анемия.

Биохимический анализ крови. Диспротеинемия (уменьшение уровня альбуминов и увеличение глобулинов, прежде всего α_2 - и γ -фракций), повышение содержания СРБ, фибриногена, серомукоида, гаптоглобина и сиаловых кислот, уровней ЦИК, IgG, А и М, антител к коллагену II типа.

Иммунологическое исследование. Обнаружение РФ (специфического лабораторного показателя). Еще одним специфическим иммунологическим признаком РА является определение АЦЦП.

Выявление АЦЩП, по сравнению с РФ, обладает более высоким диагностическим значением и большей прогностической ценностью.

Иммуногенетическое исследование. Определение HLA DR₄ является с одной стороны диагностическим признаком болезни, с другой стороны ассоциируется с тяжелым течением РА и неблагоприятным прогнозом при этой болезни.

Исследование синовиальной жидкости. Обнаруживаются снижение вязкости, рыхлый муциновый сгусток, лейкоцитоз ($>6 \times 10^9/l$), нейтрофилез (25-90% от общего количества лейкоцитов) и высокий титр РФ.

Инструментальные данные

Рентгенологическое исследование суставов

Ведущими рентгенологическими признаками РА считается околоуставной эпифизарный остеопороз, сужение суставной щели, краевые эрозии костей. Эти изменения развиваются последовательно. При этом специфическим для РА признаком является краевые эрозии костей. *Остеопороз* околоуставной щели проявляется крупнопетлистой костной структурой (в связи с рассасыванием части костных балок), истончением и подчеркнутостью контуров кортикального слоя, исчезновением постепенного перехода от серого тона губчатого вещества к более светлому контуру кортикального слоя, «размытостью» трабекулярного рисунка эпифизов. *Сужение суставной щели* возникает вследствие деструкции хряща. *Эрозии костей* раньше всего появляются в проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставах, чаще в головках II-III пястных костей и костях запястья, реже в лучезапястном суставе и головках плюсневых костей. В наиболее тяжелых случаях формируется анкилоз.

При истолковании рентгенологических данных следует учитывать, что нормальная ширина суставной щели в коленном суставе составляет 4-8 мм, тазобедренном – 4-5, плечевом – 4, локтевом, голеностопном и грудино-ключичном – 3-4, крестцово-подвздошном – 3, лучезапястном – 2-2,5, в пястно-фаланговых, плюснефаланговых и межфаланговых суставах – 1,5 мм.

Модифицированные рентгенологические стадии ревматоидного артрита (по Штейнбрökerу). *I стадия.* Небольшой околоуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани, незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах. *II стадия.* Умеренный околоуставной остеопороз, сужение суставных щелей во многих суставах, множественные кистовидные просветления костной ткани, немногочисленные выраженные сужения суставных щелей, единичные эрозии суставных поверхностей костей (1-4). *III стадия.* Выраженный околоуставной остеопороз, множественные кистовидные просветления костной ткани, множественные выраженные сужения суставных щелей, множественные эрозии суставных

поверхностей костей (5 и более), умеренная деформация костей, подвывихи и вывихи суставов. *IV стадия.* Выраженный распространенный остеопороз, множественные кистовидные просветления костной ткани, множественные и выраженные сужения суставных щелей, множественные эрозии суставных поверхностей костей, подвывихи и вывихи суставов, единичные (или множественные) костные анкилозы.

Рентгенологические методы оценки прогрессирования изменений в суставах при ревматоидном артрите. Одним из этих методов является метод визуального подсчета количества и глубины эрозий и степени сужения суставной щели (метод Шарпа в модификации van der Heijde). При этом оценивают суставы кистей и дистальных отделов стоп.

1. Подсчет эрозий суставов кистей. Используют 16 суставов и костей в каждой кисти: проксимальные межфаланговые суставы со второго по пятый; пястно-фаланговые суставы с первого по пятый; первый запястно-пястный сустав; первый межфаланговый сустав; многоугольная (трапециевидная + трапеция), ладьевидная, полулунная, лучевая и локтевая кости. Каждую эрозию оценивают в баллах от 0 до 5 по глубине поражения: 0 – нет эрозий; 1 – одна отдельная эрозия или вовлечение в деструктивный процесс до 20% поверхности сустава; 2 – две отдельные эрозии или вовлечение 21-40% поверхности сустава; 3 – три отдельных эрозии или вовлечение 41-60% поверхности сустава; 4 – четыре эрозии или эрозирование 61-80% поверхности сустава; 5 – выраженная деструкция с вовлечением более 80% поверхности сустава, полная деструкция (коллапс) эпифиза кости в каждом суставе. Сумма баллов (исследуют обе кисти) составляет от 0 до 160.

2. Подсчет эрозий суставов стоп. Используют шесть суставов дистальных отделов каждой стопы: плюснефаланговые суставы с первого по пятый; межфаланговый сустав I пальца стопы. В суставах стоп при подсчете эрозий по рекомендациям van der Heijde в качестве максимального балла используют 10 (по 5 баллов на каждую поверхность сустава), обосновывая это высокой частотой случаев полного разрушения головок плюсневых костей (5 баллов) при сохранении суставных поверхностей фаланг пальцев стоп. Сумма баллов (исследуют обе стопы) составляет от 0 до 120.

3. Оценка сужения суставных щелей суставов кистей. Используют 15 суставов каждой кисти: проксимальные межфаланговые суставы со второго по пятый, пястно-фаланговые суставы с первого по пятый, запястно-пястные суставы с третьего по пятый, ладьевидно-трапециевидный сустав, головчато-ладьевидно-полулунный сустав и лучезапястный сустав. Сужение суставных щелей оценивают следующим образом: 0 баллов – нормальная суставная щель; 1 балл – локальное сужение или подозрение на него; 2 балла – диффузное сужение менее чем на 50% нормы; 3 балла – сужение более чем на 50%

или подвывих сустава; 4 балла – костный анкилоз или полный вывих сустава. Сумма баллов (исследуют обе кисти) составляет от 0 до 120.

4. *Оценка сужения суставных щелей суставов стоп.* Используют шесть суставов каждой стопы: плюснефаланговые суставы с первого по пятый и межфаланговый сустав I пальца стопы. Сужение суставных щелей оценивают в баллах от 0 до 4 (как в кистях). Сумма баллов (исследуют обе стопы) составляет от 0 до 48.

При этом подсчет изменений в суставах кистей имеет большое значение, чем в стопах. Максимальный общий счет (a total Sharps score) представляет собой сумму счета эрозий и счета сужений суставных щелей и составляет 448 баллов для одного человека.

Допплеровская ультрасонография

Применяется для выявления субклинического синовита, костных эрозий, не обнаруживаемых при стандартном рентгенологическом исследовании, детальной характеристики поражения связочного аппарата, улучшения качества инъекций в суставы и мягкие ткани. Возможность использования этого метода для мониторинга эффективности терапии и характеристики поражения суставов требует дальнейшего изучения.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ – более чувствительный метод выявления синовита в дебюте РА, чем рентгенография, поскольку сходные изменения могут присутствовать в клинически «нормальных» суставах и при других воспалительных заболеваниях суставов. Но при этом, применение МРТ для ранней диагностики РА не рекомендовано. Изменения, выявляемые с помощью МРТ (синовит, теносиновит, костный отек и эрозии костной ткани), позволяют прогнозировать прогрессирование деструкции суставов.

Диагностические критерии

Для постановки диагноза используют критерии диагностики РА, рекомендованные *Американской коллегией ревматологов 1987 года (ACR 1987)*: 1. Утренняя скованность (скованность по утрам в суставах и околосуставных тканях продолжительностью не менее 1 часа). 2. Артрит 3-х и более суставных зон: по меньшей мере, три сустава должны иметь установленную врачом припухлость мягких тканей (только не костные утолщения); возможно поражения 14 следующих суставов справа и слева: проксимальные межфаланговые (ПМФ), пястнофаланговые (ПФ), лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные, плюснефаланговые и суставы запястья. 3. Артрит суставов кисти (припухлость хотя бы в одной из следующих суставов: лучезапястных, ПМФ, ПФ и суставы запястья). 4. Симметричный артрит (одновременное поражение одинаковых суставных зон на обеих сторонах тела): билатеральное поражение ПМФ, ПФ или плюснефаланговых суставов (учитывается без абсолютной симметрии).

5. Ревматоидные узелки (обнаруженные врачом). 6. Обнаружение РФ (а сейчас и АЦЦП) в крови в патологическом титре. 7. Рентгенологические изменения: эрозии костей, локализованные в клинически пораженных суставах кистей и стоп.

Диагноз РА считается достоверным при наличии как минимум 4 критериев. При этом критерии с 1-го по 4-ый должны наблюдаться врачом и сохраняться, как минимум, в течение 6 недель.

В настоящее время также используют критерии диагностики РА, разработанные Европейской противоревматической лигой в 2010 году (EULAR 2010).

Диагностические критерии РА (EULAR, 2010)

Категории	Характеристика	Баллы
А. Поражение суставов*	1 большой сустав.	0
	2-10 больших суставов.	1
	1-3 малых суставов.	2
	4-10 малых суставов.	3
	>10 суставов (хотя бы 1 малый сустав).	5
В. Серологический тест	Отрицательные РФ и АЦЦП.	0
	Слабо+ тесты на РФ или АЦЦП.	2
	Высоко+ тесты на РФ или АЦЦП.	3
С. Маркеры острой фазы воспаления	Нормальные СРБ и СОЭ.	0
	Аномальные СРБ и СОЭ.	1
D. Длительность симптомов	< 6 недель.	0
	> 6 недель.	1

Примечание:

1. АЦЦП–антитела к цитруллированному пептиду, РФ–ревматоидный фактор, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

2. Большие суставы – плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные. Малые суставы – пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, 2-5 плюснефаланговые, межфаланговый большого пальца, запястные.

3. * - исключая дистальные межфаланговые, первый запястнопястный, первый плюснефаланговый.

4. Слабо+ тесты – это 3-кратное повышение от нормального уровня.

5. Высоко+ тесты – это более чем в 3 раза выше от нормального уровня.

Диагностическое правило: диагноз РА считается достоверным при наличии 6 и более баллов.

Варианты начала болезни

В большинстве случаев РА начинается с ярко выраженных проявлений полиартрита мелких суставов кистей и стоп и коленных

суставов. Реже проявления полиартрита могут быть выражены умеренно, а преобладают артралгии, утренняя скованность в суставах, ухудшение общего состояния, слабость, похудание, субфебрильная температура тела, лимфаденопатия.

Развитию полиартрита за несколько недель или месяцев может предшествовать продромальный период, проявляющийся усталостью, похуданием, периодически возникающими болями в суставах (часто на фоне климатических изменений), снижением аппетита, повышенной потливостью, субфебрильной температурой тела, умеренной анемией, увеличением СОЭ.

Возможны следующие варианты данной патологии

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

2) Острый полиартрит с преимущественным поражением суставов кистей и стоп, выраженной утренней скованностью (обычно сопровождается ранним появлением РФ и АЦЦП в крови);

3) Моно-, олигоартрит коленных или плечевых суставов с последующим быстрым вовлечением в процесс мелких суставов кистей и стоп;

4) Острый моноартрит крупных суставов, напоминающий септический или микрокристаллический артрит;

5) Острый олиго- или полиартрит с выраженными системными явлениями (фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия), чаще развивается у молодых пациентов (напоминает болезнь Стилла у взрослых);

6) «Палиндромный ревматизм»: множественные рецидивирующие атаки острого симметричного полиартрита суставов кистей, реже – коленных и локтевых суставов, которые продолжаются несколько часов или дней и заканчиваются полным выздоровлением;

7) Рецидивирующий бурсит и тендосиновит, особенно часто в области лучезапястных суставов;

8) Острый полиартрит у пожилых: множественные поражения мелких и крупных суставов, выраженные боли, диффузный отек и ограничение подвижности;

9) «RS₃PE-синдром» (Remitting Seronegative symmetric synovitis with Pitting Edema – ремитирующий серонегативный симметричный синовит с «подушкообразным» отеком): генерализованная миалгия, скованность, депрессия, двусторонний синдром запястного канала, похудание (обычно развивается в пожилом возрасте), характерные клинические признаки РА развиваются позднее.

Варианты течения болезни

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

- 1) Длительная спонтанная клиническая ремиссия (<10%);
- 2) Интермиттирующее течение (15-30%): периодически возникающая полная или частичная ремиссия (спонтанная или индуцированная лечением), сменяющаяся обострением с вовлечением в процессе ранее не пораженных суставов;
- 3) Прогрессирующее течение (60-75%): нарастание деструкции суставов, поражение новых суставов, развитие внесуставных (системных) проявлений;
- 4) Быстро прогрессирующее течение (10-20%): постоянно высокая активность заболевания, тяжелые внесуставные (системные) проявления.

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 воспаленных, но и в клинически непораженных суставах. У находившихся длительное время под наблюдением здоровых людей, в последующем заболевших РА, обнаруживают различные иммунологические нарушения, характерные для РА (увеличение уровней РФ, АЦЦП и СРБ), задолго до появления первых клинических симптомов заболевания.

У большинства больных РА 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 долгосрочной перспективе. Однако промежуток времени, когда активная терапия БПВП может эффективно затормозить прогрессирование поражения суставов (так называемое «окно возможности»), весьма короткий и составляет от нескольких месяцев до 2-х лет от начала болезни.

РА – яркий пример заболевания, при котором отдаленный прогноз во многом зависит от того, насколько рано был установлен диагноз и начата активная фармакотерапия. Диагностика РА в дебюте болезни – значительно 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.

Таким образом, одна из причин неблагоприятного прогноза при РА – длительный период времени между началом болезни и поступлением пациента под наблюдение ревматолога. Поэтому важным фактором, способствующим улучшению прогноза при РА, является активное выявление этого заболевания на раннем этапе.

Оценка активности заболевания и эффективности терапии

Индекс DAS. Индекс DAS включает в себя несколько (чаще четыре) параметра в единый индекс, позволяющий объективно оценивать активность и эффективность. Индекс DAS вычисляют с учетом следующих показателей: суставной индекс Ричи (СИР); счет припухших из 44 суставов; скорость оседания эритроцитов (СОЭ); общая оценка состояния здоровья по мнению больного. Иногда вместо СОЭ определяют уровень С-реактивного белка (СРБ).

Индекс Ричи характеризует болезненность суставов при пальпации по следующей шкале: 0 – нет боли; 1 – пациент говорит о том, что пальпация болезненна; 2 – пациент морщится; 3 – пациент отдергивает руку или отстраняется от исследователя. Индекс Ричи включает оценку 53 суставов (из 68 возможных), так как некоторые суставы объединяют в группы. Максимально возможное его значение составляет 78 баллов. Оценка индекса Ричи показана в таблице 7-3.

При определении количества припухших суставов оценивают 44 сустава: 0 – нет припухлости; 1 – есть припухлость (видимая или пальпируемая). Максимальное значение – 44 балла.

Общая оценка здоровья по мнению больного производится по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Вопрос может быть сформулирован приблизительно следующим образом: «Насколько сильно ухудшает Ваше состояние РА?» Важно, чтобы больной отметил, насколько сильно его повседневная жизнь ограничена РА.

Индекс DAS28. Компоненты индекса DAS28 включают следующие показатели: число болезненных суставов из 28 возможных (ЧБС28), число припухших суставов из 28 возможных (ЧПС28), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общую оценку состояния здоровья по мнению больного по ВАШ.

Индекс DAS28 аналогичен индексу DAS, но включает упрощенный счет из 28 суставов (см. табл. 7-3). Для перевода DAS в DAS28 используют специальную формулу $DAS28 = (1,072 \times DAS) + 0,94$.

Оценка суставов при определении DAS

Суставы	Индекс 68 суставов		Индекс Ричи (53 сустава)	Индекс 28 суставов (болезненность и припухлость)
	болезненность	припухлость		
Височно-нижнечелюстные	2	-	1 пункт	-
Грудино-ключичные	2	-	1 пункт	-
Акромиально-ключичные	2	-	1 пункт	-
Плечевые	2	-	2	2
Локтевые	2	2	2	2
Лучезапястные	2	2	2	2
Пястно-фаланговые	10	10	1 пункт	10
Проксимальные-межфаланговые	10	10	1 пункт	10
Дистальные межфаланговые	8	-	-	-
Тазобедренные	2	-	2	-
Коленные	2	2	2	2
Голеностопные	2	2	2	-
Таранно-пяточные	2	-	2	-
Межплюсневые	6	6	6	-
Плюснефаланговые	10	10	2	-
Шейный отдел позвоночника	1	-	1	-
Поясничный отдел позвоночника	1	-	-	-
Крестцово-подвздошные сочленения	2	-	-	-

Порядок определения индекса DAS и DAS28. Проводится клиническая оценка болезненных (индекс Ричи) и припухших суставов, забор крови для определения СОЭ и содержания СРБ. При этом индекс Ричи может составлять от 0 до 78 баллов, ЧПС – от 0 до 44, СОЭ – от 0 до 100 мм/ч. Необходимо знать, что счет DAS может составлять от 0 до 10 баллов, а счет DAS28 может составлять от 0 до 9,4 балла.

Для вычисления DAS и DAS28 используют программируемый калькулятор или компьютер. Применяют следующие формулы:

$$DAS = 0,54 \times \sqrt{(СИР)} + 0,065 \times (ЧПС44) + 0,330 \times \ln(СОЭ) + 0,0072 \times ОСЗ;$$

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{(ЧБС28)} + 0,28 \times \sqrt{(ЧПС28)} + 0,70 \times \ln(СОЭ) + 0,014 \times ОСЗ.$$

где СИР – суставной индекс Ричи; ЧПС – число припухших суставов;

ЧБС—число болезненных суставов; СОЭ—скорость оседания эритроцитов (мм/ч); ln—натуральный логарифм; ОСЗ—общее состояние здоровья по мнению больного по ВАШ.

В настоящее время имеются специальные калькуляторы для вычисления показателей DAS и DAS28.

Интерпретация индекса DAS и DAS28. Активность заболевания расценивают как ремиссию ($DAS < 1,6$), низкую ($DAS \leq 2,4$), умеренную ($2,4 < DAS \leq 3,7$) или высокую ($DAS > 3,7$).

Активность заболевания расценивают как ремиссию ($DAS28 < 2,6$), низкую ($2,6 < DAS28 \leq 3,2$), умеренную ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) или высокую ($DAS28 > 5,1$).

Оценка эффективности лечения по индексу DAS и DAS28. Индекс DAS и DAS28 можно использовать как метод контроля эффективности лечения РА (см. табл 7-4 и 7-5). При этом, оценка эффективности РА, согласно EULAR, предпочтительно по индексу DAS28. Однако, хотя индекс DAS и DAS28 является полезным показателем во время принятия терапевтических решений по тактике ведения больных РА, он не заменяет тщательного расспроса и осмотра пациента.

Критерии эффективности терапии EULAR (DAS)

Исходное значение DAS	Уменьшение DAS по сравнению с исходным		
	>1,2	от >0,6 до <1,2	<0,6
$\leq 2,4$	Хороший эффект	Умеренный эффект	Эффект отсутствует
2,4 - 3,7	Умеренный эффект	Умеренный эффект	Эффект отсутствует
>3,7	То же	Эффект отсутствует	То же

Критерии эффективности терапии EULAR (DAS28)

Исходное значение DAS28	Уменьшение DAS28 по сравнению с исходным		
	>1,2	от >0,6 до <1,2	<0,6
<3,2	Хороший эффект	Умеренный эффект	Эффект отсутствует
3,2-5,1	Умеренный эффект	Умеренный эффект	Эффект отсутствует
>5,1	Умеренный эффект	Эффект отсутствует	Эффект отсутствует

Оценка эффективности лечения по индексу ACR. Кроме критериев EULAR, оценку эффективности лечения РА проводят по критериям ACR. Оценка эффективности лечения РА по критериям ACR

проводят с определением следующих 7 (семи) показателей: ЧБС, ЧПС, общая активность болезни по мнению врача, общая активность по мнению больного, боль в суставах, индекс нетрудоспособности (HAQ) и изменение СОЭ (или уровня СРБ).

Если в ходе лечения, как минимум 5 из 7 вышеуказанных показателей снижаются (улучшаются) на 20%, то говорят о 20% улучшении или обозначают как ACR20. Аналогично говорят об улучшении как ACR50 и ACR70. Таким образом, ACR20, ACR50 и ACR70 указывают на 20, 50 и 70% улучшение при терапии РА.

Критерии клинической ремиссии РА. Критерии ремиссии РА, предложенные ACR и EULAR, представлены ниже. Критерии ремиссии РА по ACR: утренняя скованность < 15 мин, нет недомогания, нет болей в суставах, нет болей в суставах при движении, нет припухлости суставов, СОЭ < мм/ч у женщин и 20 мм/ч у мужчин (Примечание: 5 из 6 указанных признаков должны сохраняться в течение 2 мес и более). Критерии ремиссии РА по EULAR: значение индекса DAS28 < 2,6.

Лечение

Основная цель терапии – достижение стойкой ремиссии заболевания. Остальные цели лечения: а) подавление связанных с воспалением симптомов артрита и внесуставных проявлений; б) предотвращение деструкции, нарушения функций и деформации суставов; в) улучшение качества жизни; г) снижение риска коморбидных заболеваний.

Лечение больных РА должен проводить ревматолог потому, что применение современных методов фармакотерапии РА требует специальных знаний.

Показания для госпитализации больных РА: 1) уточнение диагноза; 2) подбор БПВП и ГИБП в начале и на всем протяжении болезни; 3) тяжелое обострение заболевания; 4) развитие тяжелых осложнений болезни или лекарственной терапии; 5) хирургическое лечение.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозные методы лечения оказывают умеренное и кратковременное анальгетическое действие, их влияние на прогноз заболевания не доказано. Они способствуют повышению эффективности симптоматической терапии и коррекции стойких деформаций суставов. Ниже приведены основные виды немедикаментозного лечения.

1. Избегать факторов, потенциально способных провоцировать обострение болезни (например, интеркуррентные инфекции, стресс и др.).

2. Отказ от курения по следующим причинам: курение – фактор риска развития и прогрессирования РА; выявлена связь между количеством выкуриваемых сигарет с позитивностью по РФ и АЦЦП, эрозивными изменениями в суставах, развитием экстраартикулярных

(системных) проявлений и снижением эффективности лечения БПВП и ГИБП.

3. Поддержание идеальной массы тела.

4. Сбалансированная диета, включающая продукты с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (рыбий жир, оливковое масло и др.), фрукты, овощи: потенциально подавляет воспаление; снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

5. Лечебная физкультура (1-2 раза в неделю).

6. Физиотерапия (тепловые или холодовые процедуры, ультразвук, лазеротерапия), санаторно-курортное лечение показаны только больным с низкой активностью РА или в стадии ремиссии.

7. Ортопедическое пособие: профилактика и коррекция типичных деформаций суставов и нестабильности шейного отдела позвоночника, шины для запястья, корсет для шеи, стельки, ортопедическая обувь.

8. Активная профилактика и лечение сопутствующих заболеваний.

Медикаментозное лечение

Общие положения.

Для лечения РА используют следующие 4 основные группы лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Лечение РА основано на применении БПВП и ГИБП. Терапию БПВП следует начинать как можно раньше (в пределах 3-6 мес с момента развития симптомов болезни), даже если у больных отсутствуют достаточное количество диагностических критериев РА (недифференцированный артрит). Раннее начало лечения БПВП и ГИБП в подавляющем большинстве случаев приводит к улучшению функций и замедлению прогрессирования деструкции суставов, а позднее назначение БПВП (через 3-6 мес от начала болезни) часто характеризуется низкой эффективностью монотерапии БПВП. Чем больше длительность болезни, тем ниже эффективность лечения БПВП.

В процессе лечения (особенно на ранней стадии заболевания) обязателен тщательный контроль эффективности терапии, основанной на выявлении субъективного улучшения состояния больных, объективной оценке состояния больного и на динамике стандартизованных показателей активности РА (индекс DAS28 и др.).

Нестероидные противовоспалительные препараты

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. Рекомендуемые дозы НПВП, а также побочные эффекты НПВП и их профилактика представлены в главе 5.

Глюкокортикостероиды

В лечении РА почти всегда используют такой глюкокортикоидный препарат, как преднизолон или метипреднизолон, так как эти препараты обладают достаточно высокой эффективностью, лучшей переносимостью и меньшей частотой и выраженностью побочных эффектов по сравнению с другими ГК. Как правило, при РА используют низкие дозы преднизолона или метипреднизолона per os.

Применение ГК в низких дозах 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 приема.

Показания для назначения низких доз ГК: 1) подавление воспаления суставов до начала действий БПВП («bridge»-терапия); 2) подавление воспаления суставов при обострении заболевания или развитии осложнений лечения БПВП; 3) противопоказания к назначению НПВП (например, у лиц пожилого возраста с «язвенным» анамнезом и (или) нарушением функций почек); 4) достижение ремиссии при некоторых вариантах РА (например, при серонегативном РА у лиц пожилого возраста, напоминающем ревматическую полимиалгию).

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 пересчете на преднизолон) или 8 мг/сут (в пересчете на метилпреднизолон). Гораздо реже для лечения РА используют средние (как правило 15 мг и более) и высокие дозы преднизолона (обычно 30-40 мг) перорально. Показаниями для назначения средних и высоких доз ГК являются: тяжелые системные проявления РА (выпотной серозит, гемолитическая анемия, кожный васкулит, лихорадка и прочее), а также особые формы болезни (синдром Фелти, синдром Стилла у взрослых).

Локальную (внутрисуставную) терапию ГК при РА используют достаточно широко (см. главу 5). Основные положения: 1) применяют для подавления артрита в начале болезни или обострений синовита в

одном или нескольких суставах, улучшения функций суставов; 2) монотерапия приводит только к временному улучшению, влияние на прогрессирование деструкции суставов не доказано; 3) в комбинации с БПВП способствует снижению активности заболевания и замедлению деструкции суставов. Рекомендации: 1) использовать стерильные материалы и инструменты; 2) промывать сустав перед введением ЛС; 3) исключить нагрузку на сустав в течение 24 ч после инъекции; 4) не вводить ГК в протезированный сустав; 5) у больных, принимающих антикоагулянты, введение ГК проводить с особой осторожностью.

При назначении ГК при РА следует помнить, что их прием приводит к развитию большого числа побочных эффектов. Побочные эффекты чаще наблюдают при неадекватном использовании препаратов (длительный прием высоких доз). Кроме того, для предотвращения некоторых нежелательных эффектов (например, глюкокортикоидного остеопороза) разработаны эффективные меры профилактики (глава 4).

Базисные противовоспалительные препараты

Терапию БПВП следует проводить всем больным без исключения. Терапия БПВП уменьшает боль и воспаление, улучшает функции и замедляет прогрессирование деструкции суставов.

При выборе терапии БПВП необходимо учитывать длительность заболевания (<6 мес – ранняя стадия; 6-24 мес – промежуточная стадия; >24 мес – развернутая стадия), активность воспаления, наличие факторов неблагоприятного прогноза, коморбидность. К факторам риска неблагоприятного прогноза относят высокие титры РФ, увеличение концентрации АЦЦП, увеличение СОЭ и концентрации СРБ, быстрое развитие деструкции в суставах.

Общая характеристика БПВП дана в табл. 11. Более подробно остановимся на наиболее часто используемых БПВП.

Метотрексат. Метотрексат (МТ) – наиболее эффективный БПВП, основной компонент комбинированной терапии с другими БПВП и ГИБП. По сравнению с другими БПВП обладает наилучшим соотношением эффективность/токсичность. Монотерапия показано независимо от длительности заболевания, активности и наличия факторов неблагоприятного прогноза. У больных, впервые начавших лечение МТ, монотерапия МТ обладает лучшим соотношением эффективность/токсичность, чем комбинированная терапия МТ и другими БПВП. При неэффективности монотерапии МТ целесообразно проведение комбинированной терапии МТ и БПВП или МТ и ГИБП. Длительная (более 2 лет) монотерапия МТ относительно безопасна и очень редко сопровождается развитием тяжелых побочных эффектов. Такое лечение способствует снижению риска летальности, в том числе кардиоваскулярной (по сравнению с другими БПВП).

Лечение МТ (как у мужчин, так и у женщин) необходимо приостановить не менее чем за 3 мес до планируемой беременности.

Этот препарат нельзя использовать в период беременности и грудного вскармливания. Побочные эффекты и рекомендации по их профилактике представлены в главе 4.

МТ назначают 1 раз в неделю внутрь в 2 приема с 12-часовым интервалом (в утренние и вечерние часы). Более частый прием может привести к развитию острых и хронических токсических реакций. Начальная доза МТ составляет 10 мг/нед, у лиц пожилого возраста и с нарушением функций почек – 5 мг/нед. Дозу увеличивают по 5 мг/нед каждые 4 нед до максимально переносимой дозы 15-30 мг/нед. Прием более 30 мг/нед нецелесообразен (нарастание эффекта не доказано).

В случае отсутствия эффекта при приеме внутрь (или при развитии токсических реакций со стороны ЖКТ) следует перейти на парентеральное введение (в/м или п/к). Отсутствие эффекта при приеме МТ внутрь может быть связано с низкой всасываемостью препарата в ЖКТ.

На фоне лечения МТ для снижения риска побочных эффектов обязателен прием фолиевой кислоты по 1-2 таб (1-2 мг) в сутки 6 дней в неделю, кроме дня приема метотрексата (см. главу 4).

Лефлуномид. По эффективности препарат не уступает МТ. Клиническое улучшение на фоне монотерапии при использовании насыщающей дозы препарата развивается быстро (в течение первого месяца). Лефлуномид одинаково эффективен у больных с ранним (длительность менее 2 лет) и поздним (более 2 лет) РА. Лефлуномид замедляет прогрессирование деструкции суставов. Монотерапия лефлуномидом при РА показана независимо от длительности заболевания, активности и наличия факторов неблагоприятного прогноза, в первую очередь при недостаточной эффективности, плохой переносимости или противопоказаниях для применения МТ. Побочные эффекты лефлуномида представлены в табл. 3 (глава 4). Лефлуномид назначают по 100 мг/сут в течение 3 дней (насыщающая доза), а затем по 20 мг/сут. При использовании насыщающей дозы увеличивается частота побочных эффектов. Поэтому иногда лефлуномид с 1-го дня назначают по 20 мг/сут.

Сульфасалазин. Показаниями для назначения являются любая длительность и активность заболевания у больных, которым противопоказано лечение МТ, а также отсутствие факторов неблагоприятного прогноза. Сульфасалазин – возможный компонент комбинированной терапии (в первую очередь с МТ и лефлуномидом). Схема назначения и побочные эффекты сульфасалазина представлены в главе 4.

Препараты золота для парентерального введения. Препараты золота не уступают по эффективности метотрексату и сульфасалазину, но они более токсичны, чем другие БПВП. Побочные эффекты могут развиваться в любой период лечения и после его завершения. Препараты золота рекомендованы к использованию только при

неэффективности и противопоказаниях к назначению МТ, лефлуномида и сульфасалазина. Лечение начинают с пробной дозы 10 мг в/м в первую неделю, во 2-ю неделю назначают 20 мг, в 3-ю – 50 мг. Далее эту дозу (50 мг в/м) вводят 1 раз в неделю в течение 5-6 мес (до суммарной дозы 1г) до явной клинико-лабораторной стабилизации или ремиссии, после чего удлиняют интервалы между инъекциями до 1 раз/мес. Побочные эффекты и рекомендации по наблюдению за больными, получающими парентеральные препараты золота, представлены в главе 4.

Антималарийные препараты (производные 4-аминохинолина). Уступают по клинической эффективности другим БПВП. Они не замедляют прогрессирование деструкции суставов. Показаниями для назначения являются ранняя стадия (менее 6 мес), низкая активность, отсутствие факторов неблагоприятного прогноза. Не следует превышать суточную дозу гидроксихлорохина – 400 мг, хлорохина – 200 мг (см. главу 4).

Азатиоприн, пеницилламин, циклофосфамид, хлорамбуцил. Эти ЛС применяют редко, в первую очередь из-за побочных эффектов и отсутствия достоверных данных о влиянии на прогрессирование поражения суставов. Потенциальными показаниями для их использования являются неэффективность других БПВП (МТ, лефлуномида) или противопоказания к их назначению.

Комбинированная терапия базисными противовоспалительными препаратами. Применяют три основных варианта комбинированной терапии: 1) монотерапия с последующим назначением одного или нескольких БПВП при сохранении активности процесса (step-up); 2) комбинированная терапия с последующим переводом на монотерапию при подавлении активности процесса (step-down); 3) комбинированная терапия в течение всего периода болезни. Наиболее частыми комбинациями являются следующие. Метотрексат и сульфасалазин. Отмечена более высокая клиническая эффективность комбинированной терапии МТ и сульфасалазином по сравнению с монотерапией МТ. Показания: высокая активность при любой длительности заболевания и наличии факторов риска неблагоприятного прогноза. Метотрексат и аминохинолиновые препараты. Отмечено небольшое увеличение клинической эффективности комбинированной терапии МТ и гидроксихлорохином по сравнению с монотерапией МТ. Показания: умеренная/высокая активность и длительное течение заболевания при низкой активности независимо от факторов неблагоприятного прогноза. Метотрексат и лефлуномид. Комбинированная терапия МТ и лефлуномидом эффективнее монотерапии МТ (step-up) в течение 24 нед. Отмечено нарастание частоты побочных эффектов (увеличение активности аминотрансфераз, лейкопения, нейтропения) на фоне комбинированной терапии по сравнению с

монотерапией. Показания: высокая активность, длительность заболевания более 6 мес и наличие факторов неблагоприятного прогноза. Метотрексат и соли золота. Комбинированная терапия МТ и солями золота у больных с недостаточной эффективностью монотерапии МТ (step-up) эффективнее монотерапии. Нарастания частоты побочных эффектов не отмечено. Комбинированная терапия метотрексатом, сульфасалазином и гидроксихлорохином. Тройная комбинированная терапия эффективнее комбинированного лечения сульфасалазином и гидроксихлорохином, МТ и гидроксихлорохином, МТ и сульфасалазином. Тройная комбинированная терапия эффективнее монотерапии каждым из препаратов. Показания: любая длительность заболевания, высокая активность и наличие факторов неблагоприятного прогноза. Комбинированная терапия БПВП в сочетании с глюкокортикоидами. Комбинированная терапия МТ, сульфасалазином и преднизолоном (60 мг с отменой в течение 28 нед) эффективнее монотерапии сульфасалазином и замедляет прогрессирование деструкции суставов (эффект сохраняется в течение 5 лет наблюдения).

Общие противопоказания для назначения и показания для прерывания БПВП и ГИБП, представлены в главе 4.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

Генно-инженерные биологические препараты – группа лекарственных средств, характеризующаяся селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления и представляющая собой моноклональные антитела (мАТ) к иммунокомпетентным клеткам или провоспалительным цитокинам, гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействие иммунокомпетентных клеток.

В настоящее время используют 4 класса ГИБП: 1. Ингибиторы ФНО α : инфликсимаб–химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к ФНО α ; адалимумаб–полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО α ; этанерцепт–растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из ФНО-рецептора с молекулярной массой 75 кДа, соединенная с Fc-фрагментом Ig человека. 2. Анти-В-клеточный препарат ритуксимаб–химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к антигену CD20 В-лимфоцитов. 3. Ингибитор рецепторов ИЛ-6: тоцилизумаб–гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к мембранной и растворимой формам ИЛ-6Р. 4. Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов: абатацепт–растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc-фрагмента IgG₁.

Лечение ГИБП следует проводить в кабинетах терапии генно-инженерными биологическими препаратами под контролем врача-ревматолога, имеющего опыт применения этих препаратов.

Одним из общих показаний для назначения ГИБП является неэффективность предшествующей терапии БПВП, включая метотрексат, в течение 6 месяцев. При этом, лечение ГИБП проводят без отмены метотрексата или другого БПВП.

Ингибиторы ФНО α . Ингибиторы ФНО α (в комбинации с БПВП) – основные ГИБП для лечения РА. Ингибиторы ФНО α обладают сходной эффективностью и токсичностью. Лечение инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом (в комбинации с МТ) приводит к более быстрому и стойкому подавлению воспаления суставов, чем лечение БПВП (включая МТ в оптимальных дозах) в виде монотерапии и комбинированной терапии. Ингибиторы ФНО α замедляют (или предотвращают) прогрессирование деструкции суставов. Торможение деструкции может происходить, несмотря на отсутствие клинического эффекта терапии ингибиторами ФНО α . Эффективность комбинированной терапии ингибиторы ФНО α и БПВП (МТ) выше, чем монотерапии ингибиторами ФНО α . Хотя ингибиторы ФНО α можно применять в виде монотерапии, эффективность монотерапии ими такая же, как монотерапии МТ. При наличии противопоказаний к приему МТ или непереносимости МТ ингибиторы ФНО α можно назначать в комбинации с другими БПВП.

Показания для применения ингибиторов ФНО α : а) достоверный РА с умеренной/высокой активностью ($DAS28 \geq 3,2$) независимо от длительности заболевания и наличия факторов неблагоприятного прогноза; б) неэффективность лечения в течение 6 мес, по крайней мере, двумя стандартными БПВП, одним из которых должен быть МТ; в) наличие умеренной/высокой активности РА, подтвержденное в процессе двукратного определения в течение 1 мес.

Противопоказания для применения ингибиторов ФНО α следующие: 1)беременность и лактация; 2)тяжелые инфекции (сепсис, абсцесс, туберкулез, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С и др.); 3)сердечная недостаточность III-IV функционального класса (NYHA); 4)реакции повышенной чувствительности на химерные или человеческие антитела к ФНО α ; 5)возраст менее 18 лет (но при наличии показаний ингибиторы ФНО α можно назначить детям и подросткам).

Эффект лечения ингибиторов ФНО α оценивают через 12-24 нед от начала лечения. При достижении эффекта необходимо снизить дозу (или отменить) НПВП и ГК, при достижении ремиссии следует отменить ингибиторы ФНО α и снизить дозу (или отменить) сопутствующих БПВП.

Показания к прерыванию лечения: 1)развитие токсических реакций; 2) тяжелая интеркуррентная инфекция (временная отмена); 3)беременность (временная отмена); 4)неэффективность терапии; 5)прогрессирование деструкции суставов и глюкокортикоидная зависимость.

Рекомендации по применению ингибиторов ФНО. Инфликсимаб: внутривенные инфузии в дозе 3 мг/кг на 0, 2 и 6 нед, затем инфузии повторяют каждые 8 нед. Этанерцепт: подкожное введение по 25 мг 2 раза или по 50 мг 1 раз в неделю. Адалimumаб: 40 мг подкожно 1 раз в 2 месяца. Длительность терапии ингибиторами ФНО α составляет 24 нед (6 месяцев) до ремиссии. При обострении необходимо их повторное введение по той же схеме.

Побочные эффекты. Лечение ингибиторами ФНО α хорошо переносится, частота прерывания лечения из-за побочных эффектов не отличается от плацебо (глава 4).

Ритуксимаб. Ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к антигену CD20 В-клеток. В комбинации с МТ эффективен при тяжелом развернутом РА, резистентном к стандартным БПВП, включая МТ и ингибиторы ФНО α . У больных с неэффективностью БПВП лечение ритуксимабом не уступает по эффективности ингибиторам ФНО α .

Лечение ритуксимабом ассоциируется с быстрым клиническим улучшением, достигающим максимума через 16 нед и сохраняющимся в течение 24 нед и более. Комбинированная терапия ритуксимабом и МТ подавляет прогрессирование деструкции суставов у больных с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α . Повторные курсы терапии ритуксимабом превосходят по эффективности первый курс терапии. Терапия ритуксимабом более эффективна у больных с РФ (АЦЦП)-позитивным, чем с РФ (АЦЦП)-негативным РА. Значение динамики титров РФ и АЦЦП для прогнозирования эффективности повторных курсов терапии ритуксимабом неясно. Лечение ритуксимабом хорошо переносится и редко приводит к развитию побочных эффектов, требующих прерывания терапии (глава 4). Наиболее частым побочным эффектом бывают инфузионные реакции (в 30-35% случаев после первой инфузии). Повторные курсы лечения ритуксимабом не приводят к нарастанию частоты побочных эффектов, а частота инфузионных реакций снижается при повторном введении препарата.

Показания для применения ритуксимаба: а) достоверный РА с умеренной/высокой активностью ($DAS28 \geq 3,2$) независимо от длительности заболевания и наличия факторов неблагоприятного прогноза; б) неэффективность лечения в течение 6 мес, по крайней мере, двумя стандартными БПВП, одним из которых должен быть МТ; в) отсутствие эффекта лечения ингибиторами ФНО α

Противопоказания к применению ритуксимаба: а) реакции повышенной чувствительности на ритуксимаб и другие мышинные белки; б) беременность и лактация; в) тяжелая сердечная недостаточность (NYHA класс IV) или другие тяжелые, неконтролируемые сердечно-сосудистые заболевания; г) тяжелые, хронические и/или рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции; д) возраст до 18

лет (но при наличии показаний ритуксимаб можно назначать детям и подросткам).

Ритуксимаб назначают в виде 2 внутривенных инфузий по 500 или 1000 мг с промежутком в 2 нед.

Рекомендации по проведению инфузий ритуксимаба

1-й день			15-й день		
Время, мин	Скорость инфузии, мл/ч	Кумулятивная доза	Время, мин	Скорость инфузии, мл/ч	Кумулятивная доза
0-30	50	25	0-30	100	50
31-60	100	75	31-60	200	150
61-90	150	150	61-90	300	300
91-120	200	250	91-120	400	500
121-150	250	375	121-150	400	700
151-180	300	525	151-180	400	900
181-210	350	700	181-195	400	1000
211-240	400	900			
241-255	400	1000			

Для снижения риска аллергических реакций назначают метилпреднизолон (100 мг) внутривенно за 30 мин до начала инфузии ритуксимаба. Метилпреднизолон обязательно назначают больным перед первой инфузией каждого цикла терапии и желательнее – перед второй инфузией. Цель инфузий ГК – улучшение переносимости, а не повышение эффективности лечения ритуксимабом. Пациентам с сопутствующими заболеваниями (например, сахарный диабет), на которые могут отрицательно влиять инфузии ГК, ритуксимаб можно назначать без премедикации.

Оценка эффективности терапии. Клиническую эффективность определяют при снижении индекса DAS28 на 1,2 через 16 нед после первого курса лечения и отсутствие прогрессирования деструкции суставов (через 12 мес).

Динамическое наблюдение обирательно включает определение концентрации иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA). количество В-клеток.

Повторные курсы терапии ритуксимабом показаны больным с эффективностью первого курса при обострении заболевания (увеличение DAS28 на 0,6 или сохранение DAS28 > 3,2). Их проводят каждые 6 мес. При отсутствии эффекта после второго курса дальнейшее применение ритуксимаба не целесообразно.

Тоцилизумаб. Тоцилизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к рецепторам ИЛ-6. Лечение тоцилизумабом ассоциируется с более быстрым (нередко после первой инфузии) клиническим улучшением, чем на фоне лечения другими БПВП и ГИБП. Комбинированная терапия тоцилизумабом и МТ

подавляет прогрессирование деструкции суставов у больных с неадекватным ответом на БПВП. Длительное лечение тоцилизумабом хорошо переносится и редко приводит к развитию побочных эффектов, требующих прерывания терапии. Инфузионные реакции возникают редко и становятся причиной прерывания лечения менее чем у 1% больных. Преимущества тоцилизумаба перед другими ГИБП: быстрота развития эффекта; более высокая частота ремиссии по DAS28; возможность использования в виде монотерапии (эффективность выше, чем монотерапия МТ).

Показания: достоверный диагноз РА (критерии ACR, 1987) и недостаточная эффективность предшествующей терапии любым БПВП или ГИБП в стандартной дозе, по крайней мере, в течение 3 мес.

Противопоказания: активная инфекция (бактериальная инфекция; туберкулезная инфекция, включая латентный туберкулез в анамнезе, положительная туберкулезная проба, характерные изменения при рентгенологическом исследовании легких), тяжелая реакция гиперчувствительности в анамнезе на чужеродный белок; снижение количества лейкоцитов $<4 \times 10^9/\text{л}$ или лимфоцитов $<1 \times 10^9/\text{л}$, гепатит В.

Тактика лечения: вводят в/в капельно 8 мг/кг (минимальная доза 480 мг), разведенных 100-250 мл (9 мг/мл) изотонического раствора натрия хлорида, каждые 4 нед.

Плановые хирургические операции следует проводить не ранее чем через 14 дней после инфузии. Нельзя назначать тоцилизумаб во время беременности и лактации. Не рекомендуется назначение тоцилизумаба в комбинации с другими ГИБП.

Абатацепт. Абатацепт – растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc-фрагмента IgG₁. Абатацепт эффективно подавляет клинические проявления РА и улучшает физическую активность у следующих категорий больных: с умеренно тяжелым/тяжелым РА при неадекватном эффекте МТ и ингибиторов ФНО α ; с ранним РА (у больных, не получавших МТ и имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза). Эффект обычно развивается за 16 нед и нарастает в течение длительного применения препарата. При отсутствии значимого улучшения за период 16 нед продолжение терапии не целесообразно. Абатацепт в комбинации с МТ ингибирует прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования. В целом лечение этим препаратом хорошо переносится и редко вызывает побочные эффекты. Лечение абатацептом ассоциируется с умеренным риском развития тяжелых бактериальных инфекций. Лечение абатацептом проводят путем внутривенной инфузии препарата дозе 10 мг/кг (500 мг при массе больного менее 60 кг; 750 мг при весе больного 60-100 кг и 1000 мг при массе пациента более 100 кг) на 0, 2 и 4 нед, а затем ежемесячно.

Лечение некоторых осложнений и особых форм РА.

Лечение синдрома Фелти. Применяются метотрексат или лефлуномид, глюкокортикоиды в дозе 30 мг/сут и более, спленэктомия и ГКСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человеческий) 3мкг/кг в сутки в течение длительного времени для поддержания количества нейтрофилов на уровне более 1×10^9 /л.

Лечение внесуставного (системного) варианта РА. Пульс-терапия циклофосфамидом 1000 мг и метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно 1 раз в 2 недели №3, затем 1 раз в месяц длительно. Ритуксимаб в стандартной дозе (при неэффективности циклофосфамида). Плазмаферез №3-5. Азотиоприн или метотрексат в стандартных дозах в качестве поддерживающей терапии.

Лечение анемии. Лечение зависит от вида анемии. При анемии, вызванной хроническим воспалением, рекомендуется увеличить дозу БПВП и прием глюкокортикоидов (1 мг/кг в сутки). Если имеет место развитие гемолитической анемии, то назначаются глюкокортикоиды (преднизолон 30-60 мг/сут). При наличии тяжелой степени анемии можно использовать гемотрансфузии. Если возникает необходимость хирургической операции у больных РА с анемией, то рекомендуется прием эпоэтин бета (эритропоэтина) в стандартных дозах.

Особенности лечения синдрома Стилла, Шегрена, антифосфолипидного синдрома и остеопороза представлены в соответствующих главах.

Хирургическое (ортопедическое) лечение

Абсолютные показания к операции: сдавление нерва вследствие синовита или тендосиновита, угрожающий или совершившийся разрыв сухожилия, атлантаосевой подвывих, сопровождающийся неврологической симптоматикой, деформации, затрудняющие выполнение простейших повседневных действий, тяжелые анкилозы или дислокации нижней челюсти, наличие бурситов, нарушающих работоспособность больного, а также ревматоидных узелков, имеющих тенденцию к изъятию. **Относительные показания к операции:** резистентные к лекарственной терапии синовиты, тендосиновиты или бурситы, выраженный болевой синдром, значительное ограничение движений в суставе, тяжелая деформация суставов. **Основные виды оперативного лечения:** протезирование суставов, синовэктомия, артродез. **Рекомендации в дооперационный период.** Ацетилсалициловая кислота (риск кровотечений) – отменить за 7-10 дней до операции. Н-НПВП (риск кровотечений) – отменить за 1-4 дня. С-НПВП можно не отменять (риска кровотечения нет). Глюкокортикоиды не отменять (риск недостаточности коры надпочечников). Метотрексат. Отменить при наличии следующих факторов: пожилой возраст; почечная недостаточность; неконтролируемый сахарный диабет; тяжелое поражение печени и легких; прием ГК >10 мг/сут. Но после операции

продолжить прием в прежней дозе через 2 нед после операции. Лефлуномид отменить за 2 нед до операции, возобновить прием через 3 дня после операции. Сульфасалазин и азатиоприн отменить за 1 день до операции, возобновить прием через 3 дня после операции. Гидроксихлорохин можно не отменять. Ингибиторы ФНО α . Плановые операции: операцию следует планировать не ранее чем через 8 нед после последней инфузии инфликсимаба и через 2-3 недели после инъекции адалимумаба. Продолжение терапии ингибиторами ФНО α следует планировать через 4 нед после операции (при условии заживления и отсутствия признаков инфекции). Экстренные операции: отмена терапии ингибиторами ФНО α ; проведение дооперационной антибиотикопрофилактики при риске развития септических осложнений; тщательное наблюдение в послеоперационном периоде; возобновление терапии ингибиторами ФНО α возможно после заживления при отсутствии признаков инфекции. Ритукисмаб. Рекомендуют проведение плановых хирургических операций не ранее чем через 6 мес после завершения курса лечения ритуксимабом. При хирургическом лечении по жизненным показаниям рекомендуют следующее: профилактическая антибиотикотерапия; тщательный послеоперационный мониторинг; проведение повторного курса терапии ритуксимабом после полного излечения послеоперационных ран.

Прогноз

Ожидаемая продолжительность жизни у больных РА ниже в среднем на 5 лет, при этом на 3 года у женщин и на 7 лет у мужчин. Через 20 лет от начала болезни у 60-90% больных нарушается трудоспособность (ФН III), а 33% больных становятся полными инвалидами (ФН IV).

Прогноз длительности жизни при тяжелом течении РА (поражение более 30 суставов) столь же неблагоприятен, как при лимфогранулематозе, инсулинозависимом сахарном диабете, тяжелых формах КБС и инсульте головного мозга. Особенно неблагоприятен прогноз при ревматоидном васкулите: 3-5 летняя выживаемость больных колеблется от 28 до 40%, несмотря на применение интенсивной терапии.

Увеличение смертности связано с нарастанием частоты сопутствующих заболеваний: инфекции, поражение сердечно-сосудистой системы, лимфомы, переломы на фоне остеопороза, желудочные кровотечения (индуцированные лекарственной терапией). Одна из ведущих причин снижения продолжительности жизни у больных РА – сердечно-сосудистые осложнения, связанные с ранним ускоренным атеросклеротическим поражением сосудов.

Анкилозирующий спондилит

Определение

Анкилозирующий спондилит (АС)—хроническое воспалительное заболевание позвоночника (спондилит) и крестцово-подвздошных суставов (сакроилиит), нередко протекающее с поражением периферических суставов (артрит) и энтезисов (энтезит), а в ряде случаев глаз (увеит) и луковицы аорты (аортит).

Синонимами термина АС являются болезнь Бехтерева и анкилозирующий спондилоартрит.

Код по МКБ-10

M45 Анкилозирующий спондилит.

Эпидемиология

Распространённость АС в популяции у взрослых составляет от 0,1% до 1,0%. Заболевание развивается преимущественно в возрасте 20-30 лет, причем у мужчин в 2-3 раза чаще, чем у женщин.

Классификация

1)По происхождению: идиопатический и вторичный АС. При этом вторичный АС представляет собой одно из проявлений других заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов (псориатический артрит, РеА, спондилоартриты, ассоциированные с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона).

2)По клинической форме: центральный (с поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов) и периферический (кроме позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений, поражаются периферические суставы).

3)По клиническим проявлениям: с наличием системных проявлений и без них.

Этиология

Этиология АС не известна.

Патогенез

Единственный общепринятый фактор риска АС – генетическая предрасположенность. Более чем у 90% больных обнаруживают HLA-B27 – один из генов I класса главного комплекса гистосовместимости. Установлена взаимосвязь между частотой этого гена в различных популяциях и распространённостью АС. Однако наличие HLA-B27 нельзя считать признаком обязательного возникновения АС, и у большинства носителей этого гена заболевание не развивается. Возможно также развитие болезни и при отсутствии данного антигена. Тем не менее, большинство гипотез о происхождении АС основано на предположении об участии HLA-B27 в патогенезе болезни.

Существуют две основные гипотезы формирования заболевания.

В основе первой из них лежит предположения об антигенпрезентирующей функции белка, кодируемого HLA-B27.

Известно, что в этом белке имеются участки, сходные с эпитопами некоторых энтеробактерий (в частности, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Yersinia*), а также *Chlamydia trachomatis*. Считают, что вследствие этого сходства могут возникать аутоиммунные реакции с появлением антител и цитотоксических Т-лимфоцитов к собственным тканям (феномен молекулярной мимикрии). При этом, у больных АС обнаружены циркулирующие антитела, перекрестно-реагирующие с HLA-B27 и антигенами указанных микроорганизмов. Однако клинических доказательств роли этих иммунных реакций в развитии АС пока нет.

Вторая гипотеза предполагает, что по каким-то неизвестным причинам могут возникать аномалии сборки тяжелой цепи белковой молекулы HLA-B27 в эндоплазматическом ретикулуме клеток. Вследствие этого происходят накопление и деградация конформационно измененных молекул этого белка, что приводит к развитию внутриклеточного «стресса» с избыточным синтезом провоспалительных медиаторов.

Тем не менее, на основе данных гипотез не удается объяснить отсутствие АС у большинства лиц, имеющих HLA-B27, а также преимущественное поражение позвоночника, суставов и энтезисов.

Патоморфология

Своеобразие поражения позвоночника при АС заключается в воспалении различных структур: костной ткани (остеит), суставов (межпозвоноковых, дугоотростчатых, реберно-позвоноковых), а также энтезисов. В местах воспаления позвоночника возникает хондроидная метаплазия с последующей оссификацией этих зон и анкилозированием нарушенных структур.

Артрит при АС морфологически неспецифичен, но имеет характерную локализацию: почти всегда отмечают поражение крестцово-подвздошных суставов, часто в патологический процесс вовлечены грудинореберные и реберно-позвоноковые суставы, а также симфизы (симфиз рукоятки грудины, лобковый симфиз).

Для АС характерно воспаление энтезисов (мест прикрепления многих связок, сухожилий, апоневрозов, капсул суставов к костям, преимущественно в области плечевых, тазобедренных, коленных суставов и области пяток, имеющих в своем составе фиброзный хрящ).

Клиническая картина

Как правило, АС начинается в возрасте до 40 лет, преимущественно в возрасте 20-30 лет. Развитие АС после 40 лет нехарактерно, хотя в этом возрасте могут возникать другие серонегативные спондилоартриты (обычно псориатический артрит). Примерно в 25% случаев заболевание начинается в детском возрасте.

Клиническая картина АС, начинающегося в детском возрасте, имеет следующие особенности: 1) практически всегда отмечают

периферические артриты и/или энтезиты; 2)возможны сакроилеит с выраженными болями; 3)отмечаются типичные системные проявления (передний увеит и другие симптомы); 4)признаки поражения позвоночного столба обычно либо отсутствуют, либо слабо выражены и развиваются только во взрослом возрасте, причем их прогрессирование происходит медленно и типичные рентгенологические изменения формируются позже обычного.

Варианты начала болезни

Постепенно нарастающие по интенсивности боли и скованность с нечеткой локализацией в нижней части спины, ягодицах или грудной клетке, обычно односторонние или перемежающегося характера, иногда острые, усиливающиеся при кашле, резких поворотах туловища и наклонах. Отличительная особенность болей – их воспалительный характер (т.е. боли сопровождаются скованностью, усиливаются в покое, во вторую половину ночи и ранние утренние часы, а также уменьшаются при физической нагрузке). Ощущение скованности, болей в мышцах и в местах прикрепления связок.

Редко заболевание начинается с периферического моно- или олигоартрита крупных суставов, энтезитов или подшвенного фасциита с характерными болями в пятках при ходьбе.

Очень редко заболевание начинается с острого переднего увеита, а типичное поражение позвоночника и суставов присоединяется только через несколько месяцев или лет.

Выделение этих вариантов начала АС условно. Чаще наблюдают сочетание (в различных комбинациях) симптомов спондилита, периферического артрита, энтезита, увеита и других проявлений АС.

Из общих симптомов наиболее характерны общая слабость, снижение массы тела и субфебрильное повышение температуры тела (редко).

Поражение крестцово-подвздошных суставов (сакроилиит).

Сакроилиит обязательно развивается при АС и у большинства больных протекает бессимптомно. У 1/3 больных отмечаются альтернирующие (перемещающиеся с одной стороны на другую в течение одного или нескольких дней) боли в области ягодиц, подчас сильные, приводящие к хромоте. Эти боли продолжаются обычно недолго (недели, редко месяцы) и проходят самостоятельно. При пальпации определяется локальная болезненность в проекции крестцово-подвздошных суставов. Различные тесты, предлагавшиеся ранее для клинической диагностики сакроилеита (тесты Кушелевского и другие) сейчас не применяются из-за низкой диагностической ценности.

Первостепенное диагностическое значение при сакроилеите имеет обычная рентгенография. Общепринятым является обзорный снимок таза, поскольку в этом случае удастся одновременно оценить состояние тазобедренных суставов, лобкового симфиза и других анатомических

структур, изменения которых могут способствовать выявлению сакроилеита.

Поражение позвоночника (спондилит).

Воспалительный процесс может локализоваться в анатомических структурах различных сегментов позвоночника, но чаще начинается в поясничном отделе. Характерна боль так называемого воспалительного характера: постоянная ноющая боль, усиливающаяся в покое (иногда ночью), сопровождающаяся утренней скованностью и уменьшающаяся при движениях и приеме НПВП. Ишиалгические боли не характерны. Наряду с болью развиваются ограничения движений, причем в нескольких плоскостях. Выраженность болевого синдрома в позвоночнике (особенно ночью) при АС обычно соответствует активности воспаления. В начале болезни симптомы спондилита могут быть нестойкими, спонтанно уменьшаться и даже исчезать, а в дальнейшем типична постепенная тенденция к распространению болей вверх по позвоночнику.

В начальной стадии отмечаются только боли при крайних движениях в поясничном отделе позвоночника, сглаженность поясничного лордоза, ограничение движений в нескольких направлениях и гипотрофия околопозвоночных мышц. В поздних стадиях имеет место поражение грудного и шейного отделов позвоночника, проявляющееся болью и ограничением движений. Болевые ощущения в грудном отделе позвоночника вследствие воспаления реберно-позвоночных суставов могут иррадиировать в грудную клетку, а также усиливаться при кашле и чихание. Развиваются фиксированные контрактуры позвоночника (кифоз шейного и гиперкифоз грудного отдела), атрофия мышц спины.

Развитие анкилозирования позвоночника обычно приводит к уменьшению и даже исчезновению болевого синдрома, но при этом воспалительный процесс может продолжаться. В более поздних стадиях спондилита причиной болей могут стать компрессионные переломы позвонков и их дужек, возникающие при незначительных травмах, что может приводить к сдавлению спинного мозга с появлением соответствующих неврологических симптомов.

Поражение периферических суставов (артрит).

Периферический артрит наблюдается почти у половины больных на различных стадиях болезни, а у 20% больных АС (особенно у детей) периферический артрит является первым признаком болезни.

При АС возможно поражение любых суставов, но при этом чаще всего отмечается поражение коленных, тазобедренных и голеностопных суставов по типу моноартрита или несимметричного олигоартрита. На втором месте по частоте – это поражение височно-нижнечелюстных, грудиноключичных, грудинореберных, реберно-позвоночных, плюснефаланговых и плечевых суставов. Характерной особенностью АС

является обнаружение патологического процесса хрящевых соединений (симфизов).

Периферический артрит может сопровождаться выраженными болями, разрушениями суставных поверхностей и нарушениями функций суставов. Наиболее неблагоприятный прогноз характерен для коксита, особенно двустороннего. По данным УЗИ, выпот в тазобедренных суставах у больных АС возникает чаще, чем клинические проявления коксита. Возможно формирование костного анкилоза, что редко происходит при кокситах другой этиологии.

Периферический артрит при АС характеризуется меньшей скоростью прогрессирования, развития деструкции и функциональных нарушений, чем при РА.

Поражение энтезисов (энтезит).

Воспаление энтезисов является характерным признаком АС. Локализация энтезитов может быть различной. Клинически ярко проявляются энтезиты, локализованные в области пяток, локтевых, коленных, плечевых и тазобедренных суставов. В воспалительный процесс может вовлекаться подлежащая кость (остит) или сухожилия (тендинит).

Хронический патологический процесс в области энтезисов при АС, сопровождается деструкцией подлежащей костной ткани, а затем избыточным костеобразованием. В конечном итоге все эти изменения приводят к появлению специфических рентгенологических изменений, свойственных этой болезни как внесуставное эрозирование кости, субхондральный остеосклероз, костная пролиферация («шпоры») и периостит.

Системные проявления

При АС наблюдают поражения других органов и систем, среди которых наиболее часто отмечают увеит, поражения аорты, сердца и почек.

Увеит

При АС как правило имеет место острый передний увеит, продолжительностью менее 3 мес. Этот увеит имеет рецидивирующий характер. Типична односторонняя локализация воспаления, но возможно и поражение обоих глаз. Чаще всего увеит появляется через несколько месяцев и лет от начала поражения позвоночника и суставов. Но иногда увеит может быть первым симптомом АС (иногда опережая появление других признаков болезни на много лет) или протекать одновременно с поражением суставов и позвоночника. В редких случаях может быть воспаление стекловидного тела, отек зрительного нерва и ишемическая нейропатия зрительного нерва. В очень редких случаях возможен задний увеит (обычно присоединяющийся к переднему).

Поражение аорты и сердца

Для АС характерными признаками поражения сердечно-сосудистой системы являются аортит, вальвулит аортального клапана и поражение проводящей системы сердца. По данным ЭхоКГ и ЭКГ, частота этих нарушений медленно нарастает по мере увеличения длительности болезни и достигает 20% при продолжительности заболевания 15-20 лет. Изменения со стороны аорты и сердца обычно не связаны с другими клиническими проявлениями АС, общей активностью болезни, степенью тяжести поражения позвоночника и суставов. Сердечно-сосудистые нарушения чаще клинически не проявляются, и их диагностируют только при ЭхоКГ и ЭКГ исследованиях. В редких случаях возможно быстрое (в течение нескольких месяцев) развитие тяжелых осложнений (выраженная аортальная недостаточность с левожелудочковой недостаточностью или брадикардия с приступами потери сознания).

Специфическим для АС является поражение начального отрезка аорты и воспаление аортальных створок, в результате чего возникает расширение аорты с относительной недостаточностью аортального клапана. Редко возникает митральная регургитация (как вследствие дилатации левого желудочка).

При суточной ЭКГ-исследовании примерно у 15% больных АС обнаруживаются различные нарушения проводимости, связанные с патологией атриовентрикулярного узла.

Поражение почек

Очень характерным (но редким) проявлением АС является IgA-нефропатия–гломерулонефрит, обусловленный иммунными комплексами, содержащими IgA. При IgA-нефропатии обнаруживаются микрогематурия и протенурия, реже отмечается макрогематурия. Течение IgA-нефропатии чаще доброкачественное, без признаков прогрессирования патологии почек и нарушения их функций в течение длительного времени, но в последующем возможно постепенное появление хронической почечной недостаточности (ХПН).

В поздних стадиях болезни у некоторых больных АС развивается клинически выраженный амилоидоз почек, с развитием ХПН, что определяет исход заболевания.

Поражение других органов при АС.

У больных АС поражение других органов наблюдают редко. Возможен фиброз верхушек легких, а при длительном течении болезни могут также развиваться бронхоэктазы, интерстициальный легочный фиброз (преимущественно базальных отделов) и эмфизема, обычно не проявляющиеся клинически.

Данные лабораторных исследований

Обнаруживается увеличение СОЭ и концентрации СРБ в крови, анемия и тромбоцитоз (все эти лабораторные признаки не имеют

ведущего значения для оценки степени активности болезни, но принимаются во внимание при выборе терапии). При этом РФ и АНФ не обнаруживаются.

HLA-B27 обнаруживается у 90-95% больных АС. При этом носительство HLA-B27 коррелирует с более тяжелым течением заболевания. Из-за относительно высокой частоты обнаружения этого гена у здоровых лиц (около 10%) самостоятельное диагностическое значение этот маркер не имеет. Его определение имеет значение для ранней диагностики АС у молодых мужчин, у которых явные рентгенологические признаки сакроилиита отсутствуют.

Данные инструментальных исследований ***Рентгенография суставов.***

Начальные рентгенологические изменения всегда появляются в области крестцово-подвздошных сочленений, поэтому для диагностики АС в обязательном порядке выполняют рентгенограмму таза в передне-задней проекции, захватывающую все кости таза и тазобедренные суставы. *Ранние признаки сакроилиита*: участки расширения суставной щели, эрозии на фоне распространенного субхондрального остеосклероза, сначала со стороны подвздошной кости, а затем и со стороны крестца. *Поздние признаки сакроилиита*: очаговое, а затем полное анкилозирование крестцово-подвздошных сочленений, а также сужение щелей этих суставов. *Рентгенологические стадии сакроилиита по классификации Kellgren*: 0 стадия – отсутствие изменений; I стадия – подозрение на наличие изменений (отсутствие конкретных изменений); II стадия – минимальные изменения (небольшие, локальные области эрозий или склероза при отсутствии сужения щели); III стадия – безусловные изменения (умеренный или значительный сакроилиит с эрозиями, склерозом, расширением, сужением или частичным анкилозом); IV стадия – далеко зашедшие изменения (полный анкилоз).

Изменения в позвоночнике обычно выявляются через несколько месяцев или лет от начала болезни. На ранних стадиях обнаруживаются признаки переднего спондилита в поясничном отделе: деструкция в области передних углов тел позвонков, приводящая к сглаживанию или исчезновению вогнутого в норме бокового контура, неровность этого контура, участки остеосклероза. К изменениям поздней стадии относят синдесмофиты (линейные зоны оссификации наружных частей фиброзных дисков, в основном не выходящие за контур тел позвонков), первые синдесмофиты обычно появляются на границе поясничного и грудного отделов, окостенение межкостистых и желтых связок, а также анкилоз дугоотростчатых суставов с оссификацией их капсул. Распространенная оссификация указанных структур создает картину «бамбуковой палки». Могут также возникать очаговые или распространенные изменения в области контакта межпозвонкового хряща и тела позвонка (спондилодисцит).

MPT в режиме T1 и T2 Fat Sat (с подавлением жира).

Используется для диагностики сакроилиита на ранних стадиях, а также в детском и подростковом возрасте. Выявление зон отека костного мозга в области подвздошных костей и крестца, прилегающих к крестцово-подвздошным сочленениям считается достоверным признаком раннего сакроилиита.

Диагностические критерии

Для диагностики АС применяют модифицированные Нью-Йоркские критерии.

Модифицированные Нью-Йоркские критерии.

Клинические признаки: 1) боли в нижней части спины, длящиеся не менее 3 мес, уменьшающиеся после физических упражнений и не стихающие в покое; 2) ограничения движений в поясничном отделе позвоночника в сагитальной и фронтальной плоскостях; 3) уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с нормальными значениями (для пола и возраста). Рентгенологические признаки: 1) двусторонний сакроилиит (I-II стадии); 2) односторонний сакроилиит (III-IV стадии).

Диагноз считают достоверным при наличии одного рентгенологического признака в сочетании с любым клиническим признаком.

Классификационные Европейские критерии.

Модифицированные Нью-Йоркские критерии, основанные на клинико-рентгенологических признаках, не позволяют диагностировать АС в ранние сроки, так как достоверные изменения крестцово-подвздошных суставов выявляются только через много месяцев после начала заболевания. Поэтому на ранних стадиях АС можно использовать классификационные критерии спондилоартритов, предложенные Европейской группой по изучению спондилоартритов (*European Spondyloarthritis Study Group*).

Большие критерии: 1) боль в позвоночнике воспалительного характера 2) синовит (наличие несимметричного артрита или артрита преимущественно суставов нижних конечностей). Малые критерии: 1) семейные случаи; 2) псориаз (наличие в прошлом или в настоящее время псориаза, диагностированного врачом); 3) воспалительные заболевания кишечника (наличие в прошлом или в настоящее время болезни Крона или неспецифического язвенного колита); 4) перемежающаяся боль в ягодичных областях; 5) энтезопатии; 6) острая диарея (эпизод диареи в течение 1 мес до развития артрита); 7) уретрит (негонококковый уретрит или цервицит в течение 1 мес до развития артрита); 8) сакроилиит.

Заболевание может быть классифицировано как спондилоартрит при наличии любого большого и хотя бы одного малого критерия.

Критерии ранней диагностики анкилозирующего спондилита

Критерии ранней диагностики АС применяют при обращении к врачу мужчин молодого возраста, у которых возникают боли в нижней части спины воспалительного характера.

При этом воспалительный характер болей устанавливают в том случае, если присутствуют любые четыре из следующих шести признаков: 1) хронические боли в нижней части спины (более 3 мес); 2) возраст начала менее 50 лет; 3) утренняя скованность более 30 мин; 4) уменьшение болей после упражнений, но не в покое; 5) пробуждение во вторую половину ночи из-за болей в спине; 6) альтернирующая (перемежающаяся) боль в ягодицах.

У молодых мужчин с воспалительными болями в спине диагноз ранний анкилозирующий спондилит считается обоснованным, если выявляются HLA-B27 в сыворотке крови и признаки сакроилиита на рентгенограмме (MPT), а также три и более признака из следующих семи признаков: 1) боли в пятках и энтезит; 2) дактилит; 3) увеит; 4) случаи спондилоартритов в семье; 5) перемежающаяся боль в ягодицах; 6) псориаз; 7) ассимитричный артрит преимущественно нижних конечностей.

Определение активности и тяжести анкилозирующего спондилита

У многих больных АС лабораторные показатели, использующиеся для оценки активности воспаления (СОЭ, СРБ и другие), существенно не изменяются. Поэтому для количественной оценки общей активности АС широко используют индексы BASDAI, BASFI и DFI.

Индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – индекс активности анкилозирующего спондилита. Опросник для определения индекса BASDAI состоит из шести вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно. Для ответа на каждый вопрос предложена десятисантиметровая визуальная аналоговая шкала (ВАШ), в которой левая крайняя точка соответствует отсутствию данного признака, а правая - крайней степени выраженности признака.

Пациент должен ответить на каждый из приведенных ниже вопросов, выразив свой ответ черточкой, пересекающей 1-сантиметровую линию в выбранном им месте: 1. Как бы Вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю? 2. Как бы Вы расценили степень боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю? 3. Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю? 4. Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них (за последнюю неделю)? 5. Как бы Вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после пробуждения (за последнюю

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

Врач вычисляет сумму первых четырех вопросов + среднее значение пятого и шестого вопросов и делит полученную сумму на 5. Величина индекса BASDAI, превышающая 4, свидетельствует о высокой активности заболевания.

Индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Function Index) содержит 10 аналоговых шкал, связанных с оценкой повседневной активности.

Индекс DFI (Dougados Functional Index) состоит из 20 ответов на вопросы, касающиеся повседневной активности.

Исследование выше указанных индексов в динамике имеет, также, значение для оценки эффективности лечения АС.

Лечение

Цели лечения

1) Уменьшение боли в позвоночнике, периферических суставах и энтезитах; 2) Поддержание подвижности позвоночника; 3) Купирование увеита; 4) Замедление прогрессирования болезни.

Общие рекомендации

Необходимо избегать факторов, которые могут провоцировать обострение или прогрессирование заболевания. Это достигается следующим образом: а) рациональная организация рабочего места, сиденья в автомобиле (поддержание правильной осанки) и устройства постели (жесткое основание и подушка небольших размеров); б) исключение тяжелой физической нагрузки на суставы; в) не следует применять ортезы, корсеты и другие приспособления (не эффективны при АС); г) отказ от курения (модифицируемый фактор риска неблагоприятного функционального исхода); д) ежегодная вакцинация против гриппа.

Немедикаментозное лечение

Ежедневное выполнение больным АС специальных физических упражнений. Проведения один или два раза в день в течение 30 мин дыхательной гимнастики и упражнений, направленные на поддержание достаточной амплитуды движений позвоночника (с акцентом на разгибательные движения), а также на укрепление мышц спины. При небольшой активности АС показаны регулярный массаж мышц спины и бальнеотерапия.

Медикаментозная терапия

Нестероидные противовоспалительные препараты

Назначают с целью уменьшения воспаления, болей и скованности в позвоночнике всем больным.

В настоящее время НПВП являются основным (базисным) видом лечения АС. Постоянный длительный прием НПВП замедляет прогрессирование поражения позвоночника при АС.

Наиболее эффективными считают индометацин и диклофенак, хотя в сравнительных контролируемых исследованиях их преимущества в анальгетическом отношении над другими НПВП не установлены.

В начале лечения обычно НПВП применяют в максимальной суточной дозе. Рекомендовано распределять прием НПВП в течение суток с учетом индивидуальных особенностей ритма болей и скованности больного. Нередко необходим отдельный прием препарата на ночь. Противовоспалительный эффект появляется в течение 1-2 нед. В случае эффективности и хорошей переносимости НПВП применяют длительно (по данным последних лет – пожизненно).

При недостаточной эффективности избранного препарата (в полной дозе) показан переход на другой препарат из этой же группы. В случае плохой переносимости или наличия факторов риска поражения ЖКТ целесообразно назначение селективных НПВП.

Глюкокортикостероиды

При АС глюкокортикостероидов используют в виде локального введения. Локальная терапия ГК используется при периферическом артрите и энтезитах. При выраженном сакроилиите проводят локальное введение глюкокортикоидов в область крестцово-подвздошных сочленений.

Системное применение ГК является неэффективным (в отношении симптомов поражения позвоночника и артрита периферических суставов). Их кратковременное назначение может быть показано только при наличии таких системных проявлений АС, как высокая лихорадка, увеит (при отсутствии эффекта местной терапии) и IgA-нефропатия.

У больных с высокой активностью АС и выраженными болями в позвоночнике может быть использована пульс-терапия метилпреднизолоном (внутривенное введение 500-1000 мг в течение 3 последовательных дней). Однако эффект неустойчив, его длительность редко превышает 4 нед.

Сульфасалазин

Показан при недостаточной эффективности терапии НПВП и стойком сохранении высокой активности заболевания только при периферической форме АС (т.е. при наличии упорного воспаления периферических суставов). Применяют в суточной дозе 2 г на протяжении не менее 3-4 мес, при наличии эффекта лечение продолжают (в той же суточной дозе) длительно.

Метотрексат

Возможно применение при периферическом артрите, но при этом его влияние на поражение позвоночника и энтезиты отсутствует.

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

В настоящее время применение ингибиторов факторов некроза опухоли альфа, наряду с НПВП, являются наиболее эффективной базисной терапией АС. Эффективность доказана у пациентов с тяжелым

течением заболевания и высокой активностью, даже при отсутствии эффекта от предшествующей терапии НПВП, ГК и сульфасалазином. У подавляющего большинства больных возникает очень быстрый клинический эффект, сохраняющийся на фоне поддерживающей терапии. Приблизительно у половины больных удается достичь стойкой ремиссии. Инфликсимаб. Применяют по стандартной схеме в дозе 5 мг/кг, реже 3 мг/кг. Адалимумаб. Применяют в дозе 40 мг 2 раза в месяц внутривенно.

Хирургическое лечение

Протезирование тазобедренного сустава показано при наличии тяжелых, стойких болей или выраженного нарушения функций сустава. Рекомендована терапия НПВП в течение послеоперационного периода.

Прогноз

Прогностически неблагоприятными факторами при АС считают следующие: а) поражение тазобедренного сустава и ранний шейный кифоз; б) «сосикообразное» поражение пальцев; в) низкая эффективность НПВП; г) СОЭ более 30 мм/ч; д) раннее ограничение подвижности в позвоночнике; е) стойкий олигоартрит; ж) начало заболевания в возрасте менее 16 лет.

Смертность при АС в 1,5 раза выше, чем в популяции. Основные причины смерти – сердечно-сосудистая патология и амилоидоз почек.

Реактивные артриты

Определение

Реактивные артриты (РеА) – это воспалительные заболевания суставов, развивающиеся вскоре (обычно через 4-6 нед) после острой кишечной или урогенитальной инфекции.

РеА развиваются преимущественно у генетически предрасположенных лиц (носителей HLA-B27) и относятся к группе спондилоартритов.

Синдром Рейтера (или уретро-окуло-синовиальный синдром) – устаревший термин для обозначения отдельной формы РеА, характеризующейся классической триадой симптомов: артрит, конъюнктивит и уретрит.

Общими признаками РеА являются острое начало, олигоартрит преимущественно нижних конечностей, асимметричность поражения суставов, наличие внесуставных проявлений (афтозный стоматит, кератодермия, цирциарный баланит, узловатая эритема, воспалительное поражение глаз), серонегативность по РФ, относительно доброкачественное течение с полным обратным развитием воспаления, а в некоторых случаях возможность рецидивов и хронизация воспалительного процесса.

Коды по МКБ-10

М02. Реактивные артропатии. **М02.0.** Артропатия, сопровождающая кишечный шунт. **М02.1.** Постдизентерийная артропатия. **М02.2.** Постиммунизационная артропатия. **М02.3.** Болезнь Рейтера. **М02.8.** Другие реактивные артропатии. **М02.9.** Реактивная артропатия неуточненная.

Классификация

Различают острое, затяжное и хроническое течение РеА. Продолжительность болезни при остром течении составляет менее 6 месяцев, при затяжном - 6-12 месяцев, а при хроническом - более 12 месяцев.

По происхождению различают 2 формы РеА: постэнтероколитическую и урогенитальную.

Эпидемиология

Частота РеА составляет 4,6-5,0 на 100 000 населения. Частота развития РеА после некоторых кишечных инфекций составляет от 0,2 до 12%. РеА могут развиваться в любом возрасте, чаще у молодых взрослых лиц.

Этиология

В преобладающем большинстве случаев этиологическими факторами РеА являются возбудители некоторых кишечных инфекций (т.е. энтеробактерии). К этим энтеробактериям относятся *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *S. Typhimurium*, *Campylobacter jejuni*, *Schigella Flexner*.

Кроме них, возбудителем РеА может быть такой представитель урогенитальной инфекции, как *Chlamydia trachomatis*.

Патогенез

При РеА происходит миграция этиологического агента (хламидий, йерсиний) из очагов первичной инфекции в суставы или другие органы и ткани организма путем фагоцитоза микроорганизмов макрофагами и дендритными клетками. В синовиальной оболочке и СЖ появляются живые вышеуказанные микроорганизмы, способные к делению, а также антигены этих микробов. Персистенция этиологических микроорганизмов и их антигенов в тканях сустава приводит к развитию острого, а в некоторых случаях хронического воспалительного процесса.

Основным предрасполагающим фактором развития РеА является носительство HLA-B27, который выявляют у 50-80% больных. Предполагается, что белок, продуцируемый этим геном, участвует в клеточных иммунных реакциях, является рецептором для бактерий и этим способствует персистенции инфекции в организме, а также имеет общие антигенные детерминанты с пептидами микробов и тканями организма, в результате чего иммунный ответ направлен не только против инфекционного агента, но и против собственных тканей.

Еще одним предрасполагающим фактором является неадекватный, генетически обусловленный ответ CD4⁺ Т-клеток на инфекцию. Кроме этого в патогенезе РеА имеет значение особенности продукции цитокинов, недостаточная элиминация микробов и их антигенов из полости сустава (неэффективный иммунный ответ), предыдущая экспозиция микробных антигенов и микротравматизация суставов.

Клиническая картина

Заболевание начинается после кишечной или мочеполовой инфекции. При этом от начала кишечной и мочеполовой патологии до появления первых симптомов артрита проходит время от 3 дней до 1,5-2 мес.

Поражение суставов при РеА характеризуется острым течением и ограниченным количеством пораженных суставов. У подавляющего большинства больных отмечается моно- и олигоартрит. Специфическим для РеА является асимметричный характер поражения суставов. Во всех случаях наблюдают артрит суставов нижних конечностей, кроме поражения тазобедренных суставов. В дебюте болезни развивается артрит коленных, голеностопных и плюснефаланговых суставов, затем может развиваться воспаление суставов верхних конечностей и позвоночника. Наиболее частой локализацией патологического процесса при РеА являются плюснефаланговые суставы больших пальцев стоп. Реже наблюдается поражение других плюснефаланговых суставов и межфаланговых суставов пальцев стоп, суставов предплюсны, голеностопных и коленных суставов. Нередко развиваются дактилиты одного или нескольких пальцев стоп с формированием сосикообразной деформации, которые являются результатом воспалительных изменений в периартикулярных структурах и периостальной кости.

Характерным признаком РеА являются *энтезопатии*, клинически проявляющиеся болью при активных движениях и локальной припухлостью в области пораженных энтезисов. Одним из частых вариантов энтезопатии считается подошвенный апоневрозит (боль в области прикрепления подошвенного апоневроза к нижней поверхности пяточной кости).

Также отмечают ахиллобурсит, сосискообразная деформация пальцев стоп, трохантерит (боль в области больших вертелов бедренной кости при отведении бедра).

Одно- и двусторонний сакроилеит обнаруживается почти у половины больных, при этом частота его выявления увеличивается по мере увеличения длительности болезни. Характерно двустороннее поражение крестцово-подвздошных суставов, но нередко наблюдают и одностороннее, особенно в ранней стадии заболевания.

Внесуставные (системные) проявления РеА характеризуются поражением глаз, мочеполового тракта, кожи, слизистых оболочек и

внутренних органов. Поражение глаз чаще всего характеризуется конъюнктивитом, который является частым и ранним признаком болезни. Конъюнктивит наряду с уретритом и артритом составляет классическую триаду этого заболевания. Конъюнктивит бывает одно- и двусторонним, сопровождается покраснением, болью и жжением в глазах. В большинстве случаев признаки конъюнктивита сохраняются не более 1-2 дней, но иногда продолжаются от нескольких дней до нескольких недель. Возможно развитие кератита, язв роговицы и увеита. Воспаление слизистой оболочки мочевого тракта характеризуется развитием уретрита и цервицита, реже - появлением безболезненных язв на языке, слизистой оболочке полости рта и внутренней поверхности губ. Может наблюдаться баланопостит и цирциарный баланит, проявляющиеся везикулами, которые затем трансформируются в поверхностные эрозии. Поражение кожи и слизистых оболочек составляет клиническую тетраду этого заболевания. Поражение кожи при РеА проявляется в ладонно-подошвенным гиперкератозом, бленоррагической кератодермией, акродерматитом и псориазоподобными высыпаниями. Бленоррагическая кератодермия является наиболее специфическим кожным проявлением РеА. Для него характерны безболезненные папулезные высыпания, чаще на ладонях и подошвах, реже на туловище и проксимальных отделах конечностей. Поражение сердца встречается редко, имеет скудную клиническую симптоматику, и выявляется с помощью инструментальных методов обследования. На ЭКГ находят нарушение атриовентрикулярной проводимости вплоть до развития полной атриовентрикулярной блокады, а также депрессию сегмента ST. Возможно развитие аортита с формированием аортальной недостаточности. Очень редко встречаются апикальный фиброз легких, адгезивный плеврит, гломерулонефрит с протеинурией и микрогематурией, амилоидоз почек, тромбоз нижних конечностей, периферический неврит. Лихорадка является одной из системных проявлений РеА, чаще она субфебрильная, иногда лихорадка носит гектический характер.

Вышепредставленная клиническая картина поражения суставов характерна для острого течения РеА. Особенности хронического течения РеА, является преимущественная локализация поражения в суставах нижних конечностей и тенденция к уменьшению их численности, нарастание выраженности сакроилеита, стойкие и резистентные к лечению энтезопатии, частые системные проявления.

Данные лабораторных исследований

Чаще удается выделить хламидии из урогенитального тракта, значительно реже – энтеробактерии из кала. Положительные результаты выявления микробов можно получить при использовании иммунологических тестов (определение антител к инфекционным

агентам и/или их антигенам) и метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Но при этом данные результаты можно признать лишь косвенными доказательствами наличия соответствующих микроорганизмов. К тому же при использовании этих методов обнаруживаются высокая частота ложноположительных результатов.

Обнаруживаются повышение уровня СРБ и СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз и умеренная анемия. Эти лабораторные исследования не имеют диагностической ценности, но характеризуют активность воспалительного процесса

Обнаружение HLA-B27 в сыворотке крови имеет диагностическое и прогностическое значение. Исследование HLA-B27 особо важно в диагностике ранней стадии РеА. Обнаружение этого гена у больных РеА предрасполагает к поражению позвоночника и появлению системных признаков болезни.

Данные инструментальных исследований

Достаточно диагностически ценным и наиболее доступным инструментальным методом является рентгенологическое исследование суставов.

Рентгенологические изменения при остром течении РеА отсутствуют, кроме признаков отека мягких тканей вокруг воспаленных суставов и/или энтезисов.

В случае затяжного или хронического течения РеА возможны околосуставной остеопороз пораженных суставов, изменения в области пораженных энтезисов (эрозии, сопровождающиеся субхондральным склерозом и костной пролиферацией) и сакроилиит (обычно односторонний).

Отличительная особенность рентгенологических изменений при РеА наличие в области зон воспаления и деструкции остеосклероза (а не остеопороза, как при РА), костной пролиферации (в области краевых эрозий, воспаленных энтезисов) и периостита.

Для РеА характерны многочисленные периоститы, которые расположены на пяточных костях, пястных и, чаще, плюсневых костях пальцев стоп. Периоститы диафизов основных фаланг пальцев встречаются только при этой патологии.

Диагностика

Для диагностики РеА используют Международные классификационные критерии.

Большие критерии: 1) симметричность суставного поражения, вовлечение 1-4 суставов и локализация артрита на нижних конечностях (необходимо наличие двух из трех таких признаков); 2) клинические признаки инфекции кишечного и мочеполового трактов (энтерит или уретрит) до развития заболевания.

Малые критерии: 1) лабораторное подтверждение мочеполовой или кишечной инфекции (обнаружение *Chlamydia trachomatis* в соскобе

из уретры и канала шейки матки или обнаружение энтеробактерий в кале); 2) выявление инфекционного агента в синовиальной оболочке или СЖ с помощью полимеразной цепной реакции.

«Определенный» РеА диагностируют при наличии двух больших и двух малых критериев, а «возможный» РеА – при наличии двух больших критериев без соответствующих малых или одного большого и одного из малых критериев.

Лечение

Целью лечения является устранение этиологического фактора (эрадикация инфекции), излечение или достижение стойкой ремиссии РеА.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение, как правило, не используют. При затяжном или хроническом течении РеА проводят такие же реабилитационные мероприятия, как и при других хронических артритах.

Медикаментозное лечение

Антимикробная терапия

Проводят лечение антибиотиками, чувствительными к соответствующим микроорганизмам, до эрадикации инфекции. Рациональная антибактериальная терапия включает использование оптимальных доз препаратов и их длительное (около 4 нед) применение, что объясняют внутриклеточным персистированием этиотропных микроорганизмов и наличием их устойчивых штаммов. Антибактериальную терапию проводят макролидами, тетрациклинами и, в меньшей степени, фторхинолонами в следующих суточных дозах. Макролиды: азитромицин 0,5-1,0 г, рокситромицин 0,3 г, кларитромицин 0,5 г. Тетрациклины: доксициклин 0,3 г. Фторхинолоны: ципрофлоксацин 1,5 г, офлоксацин 0,6 г, ломефлоксацин 0,8 г, пефлоксацин 0,8 г.

Половые партнеры больного урогенным (хламидийным) РеА также должны пройти двухнедельный курс антибактериальной терапии, даже при наличии у них отрицательных результатов обследования на хламидиоз. Лечение следует проводить под микробиологическим контролем. При неэффективности первого курса терапии повторный курс следует проводить антибактериальным препаратом другой группы.

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП являются препаратами первой линии (базисными препаратами) в лечении больных РеА. НПВП назначают в полных суточных дозах. Выбор НПВП осуществляют в зависимости от индивидуальной эффективности и переносимости. Продолжительность приема НПВП при острой РеА от 2 недель до 1 мес, при затяжном и хроническом - от 1 до 3 мес.

Глюкокортикостероиды

Иногда при хроническом течении РеА на фоне упорного артрита и

неэффективности НПВП прибегают к назначению ГК (преднизолон по 0,5 мг 3-4 раза в день не более 10 мг/сут). Более выраженный терапевтический эффект наблюдают при внутрисуставном и периартикулярном введении ГК.

При конъюнктивите применяют глазные капли, содержащие ГК. При поражении других слизистых оболочек (стоматит, баланит, баланопостит) также применяют местную глюкокортикостероидную терапию.

Сульфасалазин

Применяют в дозе 2-3 г/сут при затяжном или хроническом течении (отсутствие эффекта от симптоматической терапии в течение 3 мес и более). Сульфасалазин снижает признаки воспаления периферических суставов, но не влияет на прогрессирование артрита.

Прогноз

В преобладающем большинстве случаев прогноз РеА благоприятен, полное выздоровление в течение 6-12 мес происходит у 80-90% больных. Но при этом, возможны рецидивы заболевания, а также хроническое течение РеА.

Остеоартроз

Определение

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и околосуставных мышц.

Код по МКБ-10

M15-M19 Артрозы.

Эпидемиология

ОА – самое частое заболевание суставов, которое обычно начинается в возрасте старше 40 лет. Рентгенологические признаки остеоартроза выявляются у 1/3 взрослых в возрасте 25-74 лет, причем распространенность остеоартроза увеличивается с возрастом. Среди лиц 65 лет заболевание диагностируется в 50%, а с возрастом старше 75 лет – в 80% случаев.

Классификация

Выделяют две основные формы остеоартроза: первичный (идиопатический) и вторичный, возникающий на фоне различных заболеваний.

1. Первичный (идиопатический). 1.1. Локализованный: а)суставы кистей; б)суставы стоп; в)коленные суставы; г)тазобедренные суставы; д)другие суставы.1.2. Генерализованный (3 группы суставов и более):

а)с поражением дистальных и проксимальных межфаланговых суставов;
б)с поражением крупных суставов.

2. Вторичный. 2.1. Посттравматический. 2.2. Врожденные, приобретенные заболевания или эндемические заболевания (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности и др.). 2.3. Метаболические болезни: а)охроноз; б)гемохроматоз; в)болезнь Вильсона. 2.4. Эндокринопатии: а)акромегалия; б)гиперпаратиреоз; в)сахарный диабет; г)гипотиреоз. 2.5. Болезнь отложения кальция (фосфат кальция, гидроксипатит). 2.6. Нейропатии (болезнь Шарко). 2.7. Другие заболевания (аваскулярный некроз, РА, болезнь Педжета и др.).

Этиология или факторы риска

По современным представлениям, остеоартроз возникает в результате взаимодействия множества генетических и средовых факторов. Соответственно этому болезнь имеет мультифакториальный патогенез со многими признанными факторами риска.

Эндогенные факторы: а)возраст; б)пол; в)дефекты развития; г)наследственная предрасположенность. *Экзогенные факторы:* а)травмы; б)профессиональная деятельность; в)спортивная активность; г)избыточная масса тела.

Хондроциты при старении теряют способность к пополнению или восстановлению матрикса суставного хряща, утраченного в результате повреждения или нормального обмена. Кроме этого, стареющий суставной матрикс может становиться более чувствительным к нормальным микроповреждениям. Все это приводит к уменьшению количества хондроцитов и хряща в целом.

Нераспознанные у новорожденных дисплазии и подвывихи тазобедренных суставов часто приводят к развитию ОА в зрелом возрасте. Около 80% ОА тазобедренных суставов связано с нераспознанными дефектами развития, такими, как дисплазии и подвывихи.

Наследственную предрасположенность выявляют чаще при генерализованном заболевании с ранним возрастом начала болезни. Природа генетического влияния не ясна, возможно это обусловлено структурными дефектами или изменениями в метаболизме хряща.

Доказана связь профессиональных факторов и спортивной нагрузки с ОА. Так, фермеры и футболисты имеют повышенный относительный риск поражения тазобедренных суставов, а избыточная нагрузка на определенные суставы связана с повышенным относительным риском остеоартроза этих суставов (например, плечи и локти у теннисистов, голеностопные суставы у танцоров балета, пястно-фаланговые суставы у боксеров, коленные – у футболистов и баскетболистов).

Избыточная масса тела увеличивает риск остеоартроза коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей за счет механического

действия собственной массы тела на хрящ. Лица с избыточной массой тела имеют более высокий риск развития остеоартроза коленных суставов, чем лица с нормальной массой тела. Лица с избыточной массой тела имеют не только высокий риск развития остеоартроза коленных суставов, но и высокий риск прогрессирования заболевания.

Патогенез

При ОА первоначально патологические изменения происходят в суставном хряще. В ранних стадиях заболевания хрящ толще, чем в нормальном суставе, но при прогрессировании болезни происходит его истончение. Хрящ становится более рыхлым, могут возникнуть глубокие трещины, простирающиеся до кости. Часто такие изменения наблюдаются только в той части суставной поверхности, которая испытывает наибольшую нагрузку. При этом деструкция и потеря суставного хряща является центральными признаками болезни.

Метаболические процессы, происходящие в матриксе хряща, а именно синтез и деградация всех компонентов матрикса, находятся в равновесии у здоровых людей. Основные клетки хряща (хондроциты) обеспечивают нормальное протекание обменных процессов хрящевой ткани. Они участвуют в регуляции синтеза и деградации всех компонентов хрящевого матрикса. В основе патогенеза ОА лежит преобладание катаболических процессов над анаболическими, что связано с патологией хондроцитов. Функциональная активность этих клеток тонко регулируется очень большим количеством биологически активных медиаторов, принимающих участие в регуляции обмена хрящевой ткани в норме и патологии. Возможно, что под воздействием избыточной механической силы или другого импульса, хондроциты начинают продуцировать такие воспалительные медиаторы, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, которые вызывают повышение катаболической активности хондроцитов. Затем под действием протеолитических ферментов (агреканазы и матриксные металлопротеиназы) происходит деградация коллагена и протеогликана хряща.

Вышеуказанное разрушение коллагена и протеогликанов хряща компенсаторно вызывают синтез хондроцитами факторов роста, таких, как костный морфогенный протеин 2, костный морфогенный протеин 7, инсулиноподобный фактор роста 1-го типа, трансформирующий фактор роста β и другие, которые стимулируют синтез макромолекул матрикса и ингибируют продукцию катаболических ферментов. Активация синтеза в субхондральной кости инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, трансформирующего фактора роста β , а также ИЛ-1 и ИЛ-6 и простагландина E_2 , способствует росту остеоцитов и повышению жесткости субхондральной кости. А последние процессы, в свою очередь, стимулируют деградацию суставного хряща, которая вызывает

повышение локальной секреции факторов роста хондроцитами, замыкая патологический круг.

Клиническая картина

Боль – главный клинический симптом болезни. В начальных стадиях боль при ОА носит механический характер, т.е. возникает при движении и проходит в покое. Ритм и интенсивность боли могут меняться по мере прогрессирования ОА. При выраженном поражении нижних конечностей боль возникает при изменении положения тела ночью, а в далеко зашедших стадиях заболевания часто наблюдается постоянная боль. Иногда интенсивность боли меняется в зависимости от температуры, влажности воздуха и атмосферного давления, которое оказывает влияние на давление в полости сустава. Механизм возникновения боли при ОА не ясен. Поскольку суставной хрящ не иннервируется и, следовательно, не чувствителен к боли, ее возникновение связано с развитием патологических изменений в нехрящевых структурах сустава. Основными причинами боли, по-видимому, являются появление трабекулярных микропереломов, костного венозного стаза и внутримедуллярной гипертензии, усиление давления на субхондральную кость, возникновения спазма околоуставных мышц и дегенеративных изменений интраартикулярных связок, а также раздражение остеофитами окружающих тканей. При присоединении воспаления и появления жидкости в суставе (реактивном синовите) происходит усиление боли и появление их ночью, а также усиление утренней скованности в пораженном суставе.

Утренняя скованность при ОА возникает поздно. Сначала утренняя скованность наблюдается только после периодов неподвижности суставов, а затем становится постоянной. Продолжительность утренней скованности короткая, обычно менее 30 мин.

При ОА отмечают небольшую *крепитацию* в пораженном суставе, возникающую при активном движении в суставе. При прогрессировании заболевания в связи с болью и появлением рефлекторного спазма мышц может возникнуть *ограничение движений* в пораженном суставе (функциональная недостаточность суставов). При ОА наблюдают поражение окружающих сустав тканей: *периартриты, тендиниты и атрофия околоуставных мышц*. В поздних стадиях ОА появляются костные *разрастания в боковых отделах* дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей, которые носят название соответственно *узелки Гебердена и Бушара* (в честь врачей, впервые описавших эти симптомы).

При ОА имеются следующие особенности поражения суставов, имеющие диагностическое значение: постепенное начало; усиление боли в положении стоя или при нагрузке; возникновение боли в покое, свидетельствующий о присоединении воспалительного компонента; утренняя скованность продолжительностью менее 30 мин; крепитация

при активном движении в суставе; ограничение активных и пассивных движений в суставе; атрофия окружающих мышц; постепенно развивающиеся деформации конечностей (варусная деформация коленных суставов, узелки Гебердена и Бушара).

Данные лабораторных исследований

Лабораторные признаки, имеющие диагностическое значение для данного ОА, не существует. Кроме этого, при ОА из-за того, что воспалительный компонент патогенеза не играет существенной роли, вообще отсутствуют какие-либо лабораторные изменения. Так, при ОА отсутствуют воспалительные изменения в клиническом анализе крови, не обнаруживают РФ и концентрация мочевой кислоты в сыворотке соответствует норме. Даже при наличии синовита для ОА характерен не воспалительный характер СЖ: прозрачная, вязкая, с концентрацией лейкоцитов менее 2000 кл/мм³.

Данные инструментальных исследований

Доступным и достаточно информативным методом для диагностики и определения стадии ОА является рентгенологическое исследование суставов. Характерными рентгенологическими признаками ОА считаются *остеофиты, сужение суставной щели и субхондральный остеосклероз*. При этом специфическим и диагностическим признаком ОА является остеофиты. А сужение суставной щели используется для определения степени разрушения хряща, с другой стороны расширение суставной щели в ходе лечения считается признаком эффективности лечения.

Для определения рентгенологической стадии ОА используют классификацию Келлгрена и Лоуренса (1975): 0 стадия – изменения отсутствуют или сомнительные рентгенологические признаки; I стадия – минимальные изменения (небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты); II стадия – умеренные проявления (умеренное сужение суставной щели, множественные остеофиты); III стадия – выраженные изменения (суставная щель почти не прослеживается, выявляют грубые остеофиты). Другие инструментальные методы (ЯМР, КТ, УЗИ суставов) при изучении характера поражения сустава дают такие же результаты, что и рентгенологическое исследование.

Критерии диагностики

Диагноз «остеоартроз» ставят на основании клинических и рентгенографических критериев Американской коллегии ревматологов.

Диагностические критерии ОА: боль плюс остеофиты или как минимум 2 (два) критерия из 3 (трех) нижеперечисленных (характерные для ОА изменения синовиальной жидкости, утренняя скованность \leq 30 мин и крепитация).

Лечение

Цели лечения

1) Уменьшить боль. 2) Улучшить функциональное состояние суставов. 3) Предотвратить дальнейшее разрушение суставного хряща.

Лечение больных ОА следует проводить в амбулаторных условиях, только при необходимости хирургического вмешательства или наличии выраженных болей в суставах требуется госпитализация.

Немедикаментозное лечение

Обучение больных

Применение образовательных программ для больных позволяет повысить эффективность медикаментозного лечения. Регулярные встречи медицинского персонала с больными ОА, обучение их самих и их супругов навыкам ежедневных тренировок оказывают умеренное уменьшение болей и улучшение функций суставов.

Режим и физическая активность

Физические упражнения при ОА способствуют снижению боли и сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег и подъем по лестнице нежелательны. При ОА с поражением коленных суставов используют упражнения для укрепления силы четырехглавой мышцы бедра, что приводит к уменьшению боли.

Диета

Следует применять диету для снижения массы тела в целях замедления прогрессирования ОА. Рекомендовать больным поддерживать нормальную массу тела для механической разгрузки суставов.

Применение специальных приспособлений

Применение повязок или наколенников, фиксирующих колено в вальгусном положении, а также использование ортопедических стелек с приподнятым на 5-10° латеральным краем важно для уменьшения нагрузки на медиальные отделы коленного сустава. Указанные приспособления оказывают обезболивающий эффект и улучшают функционирование суставов. Использование коленных ортезов при гоноартрозе с варусной деформацией и латеральной нестабильностью уменьшает боль, улучшает функциональную активность и качество жизни. С целью механической разгрузки суставов рекомендуют хождение с помощью трости, причем она должна находиться в руке, противоположной пораженной нижней конечности.

Физиотерапия

Местное применение холода или тепла способствует обезболивающему эффекту. Ультразвуковая терапия оказывает умеренное обезболивающее действие при ОА. Чрескожная электростимуляция нервов имеет достоверный, но непродолжительный анальгетический эффект. Акупунктуру можно использовать у некоторых больных с гоноартрозом с целью обезболивания.

Медикаментозное лечение

Базисные лекарственные средства медленного действия

Препараты, содержащие хондротин сульфат и глюкозамин сульфат. Это наиболее часто используемые базисные препараты в лечении больных ОА. Эти препараты хорошо переносятся больными, они уменьшают боли в суставах, их эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены. Имеются достоверные данные об их структурно-модифицирующем действии (замедление сужения суставной щели, образования остеофитов) при ОА коленных суставов и мелких суставов кистей. Хондротин сульфат назначают по 500-1000 мг в сутки, а глюкозамин сульфат назначают по 1500 мг/сут. Длительность курса составляет 2-6 мес в год (в зависимости от стадии болезни) в течение длительного периода (5 лет и более, желательно - пожизненно).

Ингибитор ИЛ-1 (диацереин). Данный препарат применяют для уменьшения боли, улучшения функций суставов и снижения дозы НПВП. Обезболивающий эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после завершения лечения. Диацереин применяют по 50 мг 1 раз в сутки, затем по 50 мг 2 раза в сутки в течение 1-3 месяцев длительно (5 лет и более).

Производные гиалуроната. Эту группу препаратов применяют для внутрисуставного введения в коленный сустав. В настоящее время используют два препарата гиалуроната: низкомолекулярный (мол. масса 500-730 кДА) и высокомолекулярный (мол. масса 6000 кДА). Оба препарата вводят с частотой 1-4 раз в год в течение 5 лет и более.

Симптоматические лекарственные средства быстрого действия

Парацетамол показан при умеренных болях (при ОА без признаков воспаления) с целью уменьшения боли. Дозу парацетамола подбирают индивидуально, но она не должна превышать 2,0 г/сут, так как прием этого средства в более высоких дозах сопровождается развитием осложнений со стороны ЖКТ.

НПВП показаны при ОА в случае неэффективности парацетамола, а также при наличии признаков воспаления. Преимущества по эффективности какого-либо НПВП над другим не выявлено. Выбор НПВП зависит, прежде всего, от его безопасности в конкретных клинических условиях. НПВП при ОА применяют только в период усиления болей в отличие от их систематического приема при воспалительных артритах. Доза НПВП при ОА ниже, чем при артритах. Дозы неселективных НПВП при ОА, например: диклофенак 50 мг 2 раза в сутки, лорноксикам 12-16 мг/сут. Дозы селективных НПВП при ОА, например: мелоксикам 7,5 мг/сут, нимесулид 100 мг 2 раза в сутки, целококсиб 100 мг 1-2 раза в сутки.

В настоящее время есть НПВП для внутрисуставного введения (например, лорноксикам 8 мг внутрисуставно или периартикулярно от 1 до 4 раз).

Трамадол (опиоидный анальгетик, в первые дни назначают по 50 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 200-300 мг/сут). Применяют в течение короткого периода для купирования сильной боли при неэффективности парацетамола или НПВП.

Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов

Показано при ОА с симптомами воспаления (реактивным синовитом). При ОА ГК вводят только в коленные суставы. Применяют триамцинолон (20-40 мг), метилпреднизолон (20-40 мг), бетаметазон (2-4 мг) однократно.

В последние годы внутрисуставное введение ГК не рекомендуется (лучше внутрисуставно вводить НПВП).

Хирургическое лечение

Эндопротезирование

Эндопротезирование суставов показано больным ОА с выраженными болями, не поддающимся медикаментозному лечению, при наличии серьезного нарушения функций сустава (до развития значительных деформаций, нестабильности сустава, контрактур и мышечной атрофии). Эндопротезирование тазобедренных суставов приводит к уменьшению боли, улучшению двигательной функции и повышению качества жизни больных ОА. Продолжительность эффекта составляет около 10 лет, частота инфекционных осложнений и повторных операций – 0,2-2,0% ежегодно. Эндопротезирование коленных суставов приводит к уменьшению боли и улучшению двигательной функции при установке протезов в одном, двух или трех отделах коленного сустава (медиальный, латеральный большеберцово-бедренные и бедренно-надколенниковый отделы).

Артроскопические манипуляции

Лаваж коленных суставов, выполняемый во время артроскопии и удаляющий детрит и кровяные сгустки, оказывает обезболивающий эффект, длящийся в среднем 3 мес. Лаваж коленных суставов показан при ОА коленных суставов, резистентном к лечению и внутрисуставному введению глюкокортикоидов. Удаление «суставной мышцы» при артроскопии способствует восстановлению движений в суставе. Остеотомия – новый вид хирургического лечения ОА. Место остеотомии в лечении ОА до конца не изучено.

Подагра

Определение

Это системное заболевание, при котором у лиц со стойкой гиперурикемией в различных тканях откладываются кристаллы уратов (моноурата натрия) и развивается воспаление, обусловленное внешними и/или генетическими факторами.

При этом, гиперурикемия – это повышение уровня мочевой кислоты в крови, а ураты – соли мочевой кислоты.

Код по МКБ-10

M10 Подагра.

Эпидемиология

Подагрой страдает не менее 1-3% взрослого населения. Заболеваемость подагрой составляет в различных популяциях от 5 до 50 на 1000 мужчин и 1-10 на 1000 женщин. Число новых случаев в год – 1-3 на 1000 у мужчин и 0,2 на 1000 у женщин. Соотношение мужчин и женщин составляет 7:1. Пик заболеваемости отмечается у мужчин 40-50 лет.

Классификация

1. Бессимптомный период. 2. Острый подагрический артрит. 3. Межприступный период болезни. 4. Хроническая тофусная подагра.

Этиология

Главным фактором риска развития подагры является стойкая гиперурикемия (повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови). *Причины гиперурикемии:* ожирение, артериальная гипертензия, прием лекарственных препаратов, генетические дефекты, приводящие к гиперпродукции уратов, другие сопутствующие болезни, прием алкоголя.

Патогенез

Сохраняющаяся в течение длительного времени, гиперурикемия приводит к преимущественному отложению кристаллов солей мочевой кислоты (уратов) в суставах и околосуставных тканях. Именно отложение кристаллов уратов в суставах и периартикулярных тканях является основным механизмом развития острого и хронического подагрического артрита. Взаимодействие кристаллов уратов с различными клетками сустава приводит к синтезу широкого спектра провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), хемокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, супероксидных кислородных радикалов и протеиназ. В свою очередь эти медиаторы, а также кинины, компоненты комплемента и гистамин индуцируют воспаление суставов, т.е. подагрический артрит. Определенное значение может иметь и эндотелин-1 – эндотелиальный пептид, одним из многочисленных эффектов которого является регуляция миграции нейтрофилов. Взаимодействие между лейкоцитами и эндотелиальными клетками сосудов – ключевой этап развития воспаления, в том числе подагрического артрита.

Характерные для подагры сильные интенсивные боли вызваны локальным синтезом чрезвычайно широкого спектра медиаторов, участвующих в активации болевых рецепторов, к которым относят простагландины, брадикинин и субстанцию Р. При этом субстанция Р

высвобождается из немиелинизированных нервных волокон и приводит к вазодилатации, высвобождению простагландинов и цитокинов.

Специфической особенностью острого подагрического артрита является его самоограничивающийся характер. Снижение провоспалительного потенциала кристаллов уратов может быть связано с их способностью связывать на своей поверхности аполипопротеины В и Е. Известно, что аполипопротеин Е, синтезируемый макрофагами, присутствует в избытке в синовиальной жидкости у пациентов с подагрическим артритом, а кристаллы уратов, покрытые аполипопротеином В, теряют способность индуцировать дегрануляцию нейтрофилов. Предполагается, что это связано со способностью аполипопротеина В вытеснять «провоспалительный» IgG с поверхности кристаллов уратов, что приводит к потере способности вызывать активацию нейтрофилов.

Еще одной особенностью патогенеза подагры являются данные о том, что кристаллы уратов индуцируют синтез не только провоспалительных, но и ряда противовоспалительных медиаторов. К ним относятся рецепторные антагонисты ИЛ-1 и ИЛ-10 (которые обладают способностью подавлять воспаление, индуцированное кристаллами уратов) и трансформирующий фактор роста β (который обнаруживается в синовиальной жидкости у больных подагрическим артритом и обладает способностью подавлять микрокристаллическое воспаление у лабораторных животных).

Клиническая картина

Общая характеристика

Основные клинические проявления подагры: рецидивирующие атаки острого артрита, накопление кристаллов уратов в тканях с образованием тофусов, нефролитиаз, подагрическая нефропатия.

В развитии подагры выделяют 4 (четыре) стадии: бессимптомный период, острый подагрический артрит, межприступная («интервальная») подагра, хроническая тофусная подагра.

Бессимптомный период

В этом периоде нет клинических признаков болезни, а есть только лабораторные изменения в виде стойкого повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (гиперурикемии). Продолжительность данного периода может быть от нескольких месяцев до нескольких лет.

Острый подагрический артрит

Характерно внезапное начало, быстрое нарастание интенсивных болей, как правило, в одном суставе. Появляются гиперемия кожи над суставом, припухлость и нарушение функций пораженного сустава. Чаще развивается в ночное время или ранние утренние часы, длительность атаки без лечения варьирует от 1 до 10 дней.

Острый подагрический артрит может быть спровоцирован следующими факторами: травма, прием алкоголя, погрешности в диете, хирургические процедуры и обострение сопутствующих заболеваний.

Более чем у половины больных первая подагрическая атака проявляется поражением первого плюснефалангового сустава стопы (эта локализация подагрического артрита характерна для 90% больных).

Характерная особенность острого подагрического артрита – полное спонтанное выздоровление и отсутствие симптомов между приступами. Без лечения наблюдается более затяжное течение и вовлечение в процесс новых суставов.

Межприступная подагра и рецидивирующий подагрический артрит

Без лечения повторный приступ обычно развивается в течение первого года у более 60%, в течение 2 лет – у около 80% пациентов. С течением времени сокращается продолжительность бессимптомного периода, приступы становятся более тяжелыми, затрагивают новые суставы, иногда приобретают полиартикулярный мигрирующий характер и может быть образование единичных тофусов.

Хроническая тофусная подагра

Происходит развитие тофусов (в том числе внутрикостных), хронического подагрического артрита, поражения почек, мочекаменной болезни и сердечнососудистых осложнений.

Тофусы – это безболезненные подкожные узелки размером от горошины до куриного яйца. Локализация тофусов – подкожно или внутрикожно в области пальцев кистей и стоп, коленных суставов, на локтях, ушных раковинах и во внутренних органах, чаще всего внутривисцерально, а также характерно внутрикостное расположение. У женщин в постменопаузе и у пожилых тофусы нередко располагаются в области узелков Гебердена. Иногда происходит изъязвление кожи над тофусами со спонтанным выделением содержимого в виде пастообразной (творожистой) белой массы.

Внутрикостная локализация тофуса выявляется с помощью рентгенологического исследования (симптом «пробойника», см ниже) и может осложниться спонтанными переломами костей.

Хронический подагрический артрит развивается при длительном хроническом течении подагры и связан с хроническим воспалением и образованием внутрисуставных тофусов. Клиническая картина хронического подагрического артрита напоминает картину ревматоидного артрита, но без строгого симметричного поражения суставов. В финальных стадиях развиваются тяжелые деформации суставов, связанные с внутрисуставными костными переломами из-за отложения тофусов.

Поражение почек в виде интерстициального нефрита и мочекаменная болезнь может появиться при длительном хроническом

течении подагры. Подагрический интерстициальный нефрит и подагрическая мочекаменная болезнь проявляются классическими признаками. Причиной интерстициального нефрита при хронической подагре является отложение кристаллов уратов и образование тофусов в тканях почек, а мочекаменной болезни – повышенная экскреция кристаллов уратов почками.

Кардиоваскулярные осложнения. Гиперурикемия ассоциирована с дислипидемией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью, ожирением и связанными с атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями. Риск развития инфаркта миокарда при наличии подагры выше, чем при изолированной гиперурикемии.

Лабораторные исследования

Исследование мочевой кислоты в сыворотке крови

Характерным для подагры является гиперурикемия. В настоящее время рекомендуется считать гиперурикемией уровень мочевой кислоты в крови выше 360 мкмоль/л.

Хотя гиперурикемия является доказанным фактором риска подагры, надо помнить то, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови не всегда исключает и подтверждает подагру. Так, у многих людей с гиперурикемией подагра не развивается, а в период острой подагрической атаки уровень мочевой кислоты почти у половины больных снижается и может достигать нормального уровня из-за ее ускоренного выхода из сыворотки крови в полость сустава и повышенной экскреции почками.

Исследование синовиальной жидкости

Поляризационная микроскопия СЖ и других тканей (например, тофусов) позволяет обнаружить кристаллы моноурата натрия (3-30 мкм, характерная иглообразная форма и оптические свойства – отрицательное двойное преломление луча). Обнаружение кристаллов моноурата натрия является специфическим и диагностическим признаком подагры.

Инструментальные исследования

Рентгенография пораженных суставов при подагре

Симптом «пробойника» – это рентгенологически выявленный внутрикостный тофус (признак типичный, но поздний). Симптом «пробойника» полезен для диагностики тофусных форм и определения степени тофусного поражения костной ткани, а также может быть прогностическим признаком спонтанного перелома костей при подагре.

Критерии диагностики

Для постановки диагноза подагры и подагрического артрита применяют следующие классификационные критерии.

А. Наличие характерных кристаллов мочевой кислоты в суставной жидкости. **Б.** Наличие тофусов, содержащих кристаллы мочевой

кислоты, подтвержденных химически или поляризационной микроскопией. **В.** 1) более одной атаки острого артрита в анамнезе; 2) воспаление сустава достигает максимума в первый день болезни; 3) моноартрит; 4) гиперемия кожи над пораженным суставом; 5) припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе; 6) одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава; 7) одностороннее поражение суставов стопы; 8) подозрение на тофусы; 9) гиперурикемия; 10) асимметричный отек суставов; 11) субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография); 12) отрицательные результаты на микрофлору при посеве синовиальной жидкости.

Диагноз подагры считается достоверным при наличии одного из критериев А или Б. Данный диагноз также является достоверным, если обнаруживаются 6 симптомов из 12 перечисленных признаков критерия В.

Лечение

Цели терапии

Быстрое и безопасное купирование острого подагрического артрита. Предотвращение рецидивов артрита и развития осложнений, связанных с гиперурикемией. Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний и осложнений лекарственной терапии.

Оптимальное лечение подагры требует как немедикаментозных, так и фармакологических подходов.

Немедикаментозное лечение

Обучение больных

1) устранение факторов риска обострения артрита: снижение массы тела, отказ от приема алкоголя; 2) детальная информация о характере клинических проявлений при остром подагрическом артрите и последствиях неконтролируемой гиперурикемии; 3) необходимость быстрого купирования острого подагрического артрита (постоянно иметь при себе эффективный НПВП); 4) информация о побочных эффектах лекарственной терапии.

Диета

Малокалорийная и низкоуглеводная диета с включением полиненасыщенных жирных кислот (приводит к снижению содержания мочевой кислоты).

Медикаментозное лечение

Лечение острого подагрического артрита

Лечение следует начинать как можно раньше, предпочтительнее в течение 24 ч от начала артрита. Для купирования острого приступа подагры используют НПВП, колхицин и глюкокортикоиды (локально и системно).

Нестероидные противовоспалительные препараты.

НПВП служат средством выбора при остром ПА и переносимость их лучше, чем колхицина. Применяют Н-НПВП, обладающих более

высоким противовоспалительным и анальгетическим эффектами, чем С-НПВП. Чаще используют лорноксикам и диклофенак в полных терапевтических дозах.

Тактика применения лорноксикама per os. Лорноксикам 16 мг (2 табл по 8мг), затем каждые 6 часов по 8 мг (max суточная доза – 32 мг) до исчезновения признаков артрита, затем по 8мг внутрь 2 раза/сут 5-7 дней. Поддерживающая терапия по 4мг внутрь 2 раза/сут до 1 месяца.

Тактика парентерального введения лорноксикама. Лорноксикам 16 мг в/в струйно или капельно, затем каждые 6 часов по 8 мг в/м (max суточная доза – 32 мг) до исчезновения признаков артрита, затем по 8 мг в/м 2 раза/сут 5-7 дней. После чего переводят прием НПВП per os в поддерживающей дозе по 4 мг внутрь 2 раза/сут до 1 месяца.

Колхицин.

Колхицин обладает противовоспалительным (и анальгетическим) эффектом только при подагре.

Антиподагрический (противовоспалительный) эффект обусловлен уменьшением высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, снижением образования лактата, стабилизацией рН тканевой жидкости, ограничением кристаллизации мочевой кислоты и активацией гранулоцитов, фагоцитирующих кристаллы уратов.

Тактика применения колхицина per os. По 0,5 мг каждый час или по 1 мг каждые 2 ч до купирования артрита или до достижения максимально допустимой дозы 6 мг/сут, затем снижение дозы по 1 мг/сут. Поддерживающая доза 1 мг/сут 1 раз в день в течение 1 месяца.

Применяют редко из-за высокой частоты побочных эффектов (у 80 % больных появляются побочные реакции со стороны ЖКТ в виде диареи, тошноты и рвоты).

Тактика парентерального введения колхицина. 2 мг препарата вводят внутривенно струйно в 10-20 мл физ р-ра, а затем повторяют 2 раза по 1 мг с интервалом в 6 ч. Продолжительность введения не менее 5 мин. Побочные эффекты со стороны ЖКТ не наступают, а состояние больного улучшается быстрее. Но при попадании в окружающие сосуд ткани может вызвать резкую боль и некроз. После стихания болей пациентов переводят на прием колхицина per os.

Показания к применению колхицина: неэффективность НПВП или наличие противопоказаний к их назначению.

Глюкокортикоиды (ГК). Применяют при наличии противопоказаний для назначения НПВП и колхицина. При поражении одного или двух суставов (при исключении септического артрита) показано внутрисуставное ведение триамцинолона (40 мг в крупные суставы, 5-20 мг в мелкие), метилпреднизолона (40-80 мг в крупные суставы, 20-40 мг в мелкие суставы) или бетаметазона (1,5-6 мг). При множественном поражении суставов рекомендовано системное назначение ГК.

Лечение в межприступный период

Лечение в межприступный период или антигиперурикемическая терапия эффективно предотвращает рецидивирование подагрического артрита и развитие осложнений, связанных с неконтролируемой гиперурикемией. Антигиперурикемическая терапия показана больным с персистирующей гиперурикемией, острым и хроническим артритом, тофусами, поражением почек и рентгенологическими изменениями.

Нельзя начинать антигиперурикемическую терапию во время острой атаки артрита до полного ее купирования (но если приступ артрита развился на фоне приема антигиперурикемических лекарственных средств, лечение следует продолжить).

Эффективность антигиперурикемической терапии определяется нормализацией содержания мочевой кислоты в сыворотке крови (менее 360 мкмоль/моль), уменьшением частоты приступов подагры, рассасыванием тофусов и отсутствием прогрессирования уrolитиаза.

Антигиперурикемические препараты делятся на 2 (две) группы: урикодепрессивные и урикозурические. Но в последние годы урикозурические препараты практически не используются в лечении подагры, т.к. не приводят к стабильному снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, а также могут спровоцировать приступы мочекаменной болезни. Поэтому в настоящее время в лечении подагры используются только урикодепрессивные препараты, которые и считаются антигиперурикемическими препаратами. К ним относятся аллопуринол (основной «базисный» препарат) и фебуксостат.

Аллопуринол. Показаниями для назначения аллопуринола являются частые атаки острого подагрического артрита или хронизация артрита (более 3 мес), образование тофусов в мягких тканях и субхондральной кости, сочетание подагры с почечной недостаточностью, нефролитиаз, суточная экскреция мочевой кислоты более 1100 мг; проведение цитотоксической терапии при лейкозах.

Для профилактики острых приступов артрита и тяжелых побочных реакций терапию аллопуринолом начинают с небольшой дозы (50 мг/сут), затем постепенно увеличивают ее (каждые 2 нед под контролем содержания мочевой кислоты) до достижения нормального уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и после чего продолжают прием поддерживающей дозы (50-100 мг/сут) длительно.

Эффективная доза аллопуринола колеблется в широких пределах (от 100 мг/сут до 600 мг/сут и более). При подборе дозы аллопуринола следует учитывать клиренс креатинина (при снижении клиренса менее 30 мл/мин необходимо уменьшить дозу аллопуринола). При отмене аллопуринола концентрация мочевой кислоты возвращается к исходной в течение 1-3 недель, поэтому необходимо длительный прием.

Фебуксостат (селективный ингибитор ксантиноксидазы) является перспективным антигиперурикемическим препаратом. Предваритель-

ные результаты исследований показали его преимущественную эффективность перед аллопурином в достижении целевого содержания мочевой кислоты.

Прогноз

В большинстве случаев прогноз болезни благоприятный, а при тяжелом течении - неблагоприятный из-за развития хронического артрита, уродующих тофусов, почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений. Основная причина смерти – инфаркты и инсульты вследствие частого сочетания с подагрой болезней, связанных с атеросклерозом.

Системная красная волчанка

Определение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

Код по МКБ-10

M.32 Системная красная волчанка.

Эпидемиология

Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100000 населения. Пик заболеваемости приходится на 15-25 лет. Женщины страдают в 8-10 раз чаще мужчин. СКВ наиболее часто развивается в репродуктивном возрасте, во время беременности и в послеродовом периоде. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции.

Классификация

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 симптомы общего характера, 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 преобладание одного или нескольких симптомов: дискоидных высыпаний, синдрома Рейно, артрита, судорожного синдрома, гематологических нарушений, синдрома Шегрена. Множественные органые поражения появляются к 5-10-му году болезни.

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»). Характерна высокая частота поражения сердечно-сосудистой системы, серозитов, вторичного синдрома Шегрена, а также повышенная продукция различных аутоантител. Тяжелые формы поражения почек и ЦНС встречаются редко. Прогноз более благоприятный, чем при «классической» СКВ.

СКВ у мужчин. 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), более высокой частотой дискоидного поражения кожи. Прогноз, по сравнению с женщинами, более серьезный.

Подострая кожная красная волчанка (subacute lupus erythematosus) – особый вариант СКВ с распространенными фоточувствительными папулоскоквамозными (псориазоподобными) или кольцевидными полициклическими кожными высыпаниями. Своеобразие этой формы в редкости тяжелого поражения почек и ЦНС и в преобладании больных мужского пола (соотношение мужчин к женщинам 4:1).

Синдром неонатальной волчанки – модель пассивно приобретенного аутоиммунного заболевания, связан с трансплацентарной передачей материнских аутоантител к растворимым антигенам тканевых рибонуклеопротеинов. Проявления неонатальной волчанки включает поражение кожи, пневмониты, гепатолиенальный синдром, поражение сердца (миокардиты, перикардиты, врожденная полная поперечная блокада) и цитопении. Признаки носят транзиторный характер, полностью исчезают без какого-либо лечения через 4-12 нед по мере элиминации материнских иммуноглобулинов из организма ребенка.

Этиология

Этиология СКВ остается неизвестным. Возможными этиологическими факторами болезни являются вирусная или бактериальная инфекции, ультрафиолетовое облучение, наследственная предрасположенность и нарушения гормональной регуляции. Большинство исследователей предпочтение отдают полиэтиологической теории.

Вирусная и/или бактериальная инфекция. Косвенное подтверждение – более частое, чем в популяции, обнаружение у больных СКВ серологических признаков инфекции вирусом Эпштейна-

Барра; «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 людей.

Наследственная предрасположенность. Среди кровных родственников больных зарегистрирована высокая распространенность СКВ. Отмечена связь СКВ с негенетически обусловленным дефицитом отдельных компонентов комплемента, полиморфизмом генов FcγR II рецепторов и ФНО-α, 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 гипоандрогемии и гиперпродукции пролактина.

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

Патогенез

Патогенез СКВ определяют два тесно взаимосвязанных процесса: 1) на ранней стадии заболевания преобладает поликлональная (В-клеточная) активация иммунитета, в дальнейшем – антигенспецифические Т-клеточные иммунные реакции; 2) врожденные или индуцированные дефекты программированной гибели клеток (апоптоза).

При СКВ вырабатываются аутоантитела примерно к 40 аутоантигенным клеточным компонентам, наиболее важными из них являются антитела к ДНК и мультивалентным внутриклеточным нуклеопротеиновым комплексам. Характерны разнообразные дефекты клеточного иммунитета, характеризующиеся гиперпродукцией Th₂-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), которые являются факторами активации В-лимфоцитов, синтезирующих антиядерные аутоантитела. Эстрогены обладают способностью стимулировать синтез Th₂-цитокинов.

Эффекторные механизмы, определяющие повреждение внутренних органов при СКВ, связаны в первую очередь с гуморальными иммунными реакциями (синтез антиядерных антител). Изначально ядерные антигены (ДНК, нуклеосомы и др.) связываются с

компонентами клубочков почек, а затем взаимодействуют с соответствующими антителами. Другой возможный механизм – перекрестное взаимодействие антител к ДНК с компонентами клубочка.

Системное иммунное воспаление может быть связано с цитокин-зависимым (ИЛ-1 и ФНО α) 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.

Клиническая картина

Начало болезни может быть представлено поражением одного или двух органов, однако для развернутой клинической картины СКВ характерно поражение многих органов и систем. Течение болезни волнообразное, с чередованием ремиссий и обострений. При обострениях возможно вовлечение в патологический процесс ранее интактных органов и систем.

Симптомы общего характера

Слабость, лихорадка и снижение массы тела. Эти симптомы отражают активность патологического процесса. Нередко данные симптомы встречаются в дебюте болезни.

Поражение кожи, подкожной клетчатки, волос и ногтей

Кожные проявления наблюдаются у 20-60% больных и включают следующие изменения.

«*Бабочка*». 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. Типична локализация на открытых участках, в первую очередь на лице, особенно на носу и щеках с образованием фигуры «бабочки».

Очаги дискоидной красной волчанки (дискоидная сыпь) с характерными признаками – эритемой, инфильтрацией, гиперкератозом и атрофией. Излюбленная локализация дискоидных элементов – лицо, ушные раковины, шея, волосистая часть головы, реже верхние конечности.

Фотосенсибилизация (повышенная чувствительность к инсоляции) приводит к обострению болезни. Фотоиндуцируемые кожные изменения развиваются на открытых участках тела (лицо, зона «декольте», верхние конечности) и представлены разнообразными макулярными, папулезными и буллезными повреждениями, а также классической эритемой.

Кожные геморрагии связаны с тромбоцитопенией или нарушением функции тромбоцитов; могут быть обусловлены приемом лекарственных препаратов (ГК, НПВП), а также кожным васкулитом. Активный кожный васкулит может быть представлен некротическими язвами конечностей, гангреной пальцев и инфарктами кожи.

Сетчатое ливедо. Это своеобразный сосудистый рисунок на коже конечностей и иногда туловища. Является признаком активного кожного васкулита.

Люпус-панникулит. Это редкая форма кожного поражения, проявляется плотными болезненными подкожными инфильтратами на лице, волосистой части головы и конечностях, оставляющими после себя глубокие вдавления.

Алопеция (выпадение волос). Поражаются волосистые части головы, брови, ресницы, подмышечные впадины и другие области. Выделяют несколько форм алопеции: очаговая и диффузная, рубцовая и нерубцовая.

Поражение ногтей проявляется диффузной краснотой полулуний, продольной и поперечной исчерченностью и атрофией околоногтевого валика.

Поражение слизистых оболочек

Поражение слизистых оболочек, главным образом полости рта, выявляется у 7-40% больных. 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, отеком, трещинами, образованием эрозий и язв, покрытых серозно-кровянистыми корками. Эрозивно-язвенный процесс может сопровождаться жжением и выраженной болезненностью.

Поражение опорно-двигательного аппарата

Поражение опорно-двигательного аппарата встречается у 80-90% больных.

Поражение суставов (полиартрит). 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. В целом полиартрит напоминает РА, но отличается доброкачественностью и отсутствием деформаций. Хотя в редких случаях может быть деформация суставов.

Поражение связочного аппарата (тендиниты, теносиновиты) приводит к развитию переходящих сгибательных контрактур пальцев

рук. В тяжелых случаях развивается типичная для РА (очень редко) ульнарная девиация и подвывихи (артропатия Жакку).

Поражение скелетной мускулатуры (миалгии, повышенная чувствительность мышц при пальпации, мышечная слабость, атрофия, фибромиалгии).

Асептические некрозы костей наиболее часто развиваются в головке бедренной кости и коленных суставах, реже вовлекаются плечевые, голеностопные и локтевые суставы. Возможно развитие множественных асептических некрозов. При разрушении суставной поверхности нарушения функциональной недостаточности сустава.

Остеопороз. Для СКВ характерен повышенный риск развития остеопороза. Наряду с традиционными факторами риска, развитию остеопороза у больных СКВ способствует лекарственная терапия (глюкокортикоиды), а также системное воспаление, нарушения липидного спектра, патология яичников (у женщин) и гипогонадизм (у мужчин).

Поражение дыхательной системы

В патологический процесс вовлекаются практически все отделы, включая верхние дыхательные пути, паренхиму легких, 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 отек гортани, различные инфекционные поражения.

Плевриты развиваются у 40-60% больных. У большинства больных развитие плеврита сопровождается болью в грудной клетке, одышкой, кашлем, лихорадкой. Выпот чаще двусторонний, объем его небольшой или умеренный.

Легочная гипертензия развивается у 5-14% больных. В большинстве случаев признаки легочной гипертензии появляются через несколько лет после начала СКВ, развиваются постепенно и имеют тенденцию к прогрессированию.

Острый волчаночный пневмонит – редкий вариант волчаночного поражения легких (1-4%). Клинически проявляется лихорадкой, одышкой, продуктивным кашлем, возможны кровохарканье и плевральный болевой синдром. Рентгенологически выявляются одно- или двусторонние инфильтраты в нижних легочных зонах.

Легочные (альвеолярные) геморрагии встречаются относительно редко (2%), протекают 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.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Частота поражения сердца колеблется от 30 до 90%. Кардиальная патология при СКВ включает поражение перикарда, миокарда, эндокарда, и коронарных артерий и артериальную гипертензию.

Поражение перикарда (перикардит) выявляют в 50-80% случаев. Перикардит обычно развивается постепенно без ярких проявлений и часто сочетается с плевритом. Количество экссудата небольшое или умеренное.

Поражение миокарда чаще всего проявляется миокардитом. Миокардит обычно наблюдают у больных с высокой активностью СКВ, часто в сочетании с перикардитом. Кроме миокардита, поражение миокарда может быть представлено гипертрофией миокарда левого желудочка, миокардиодистрофией на фоне приема лекарственных препаратов.

Поражение эндокарда (эндокардит) диагностируют у 13-20% больных. Эндокардит при СКВ носит название эндокардит Либмана-Сакса или бородавчатый эндокардит. Поражается один (чаще митральный) или несколько клапанов на фоне высокой активности СКВ.

Артериальная гипертензия наблюдается у 10-50% больных и обусловлена, главным образом, поражением почек и побочными эффектами высоких доз ГК.

Патология коронарных сосудов представлена коронариитом на ранних стадиях болезни (вследствие активности СКВ) и их атеросклерозом. В последнее время у больных СКВ установлен высокий риск раннего развития атеросклероза с развитием стенокардии, инфаркта миокарда и инсульта, являющиеся одним из ведущих причин смерти больных.

Поражение органов пищеварения

Патология ЖКТ встречается у 50% больных СКВ.

Поражение желудка. Проявляется анорексией, тошнотой и рвотой. На фоне применения ГК нередко развиваются пептические язвы желудка.

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

Асцит. Основная причина его возникновения – нефротический синдром. Кроме этого, асцит может быть вызван сердечной недостаточностью (при этом отсутствует болевой синдром, а асцитическая жидкость представляет собой трансудат) и перитонитом (болевой синдром выражен, определяется экссудат).

Панкреатит при СКВ обусловлен активностью заболевания или васкулитом в сосудах поджелудочной железы. Кроме того, панкреатит

может возникать вследствие приема лекарственных препаратов (ГК, азатиоприн).

Патология печени варьирует от незначительной гепатомегалии до тяжелого гепатита. Причиной гепатита при СКВ является васкулит печени, а также прием лекарственных препаратов (преднизолон, циклофосфамид) и тромбоз мелких сосудов печени.

Поражение почек

Поражение почек выявляется у 35-90% больных. У подавляющего большинства развитие волчаночного нефрита наблюдают в течение первых 5 лет болезни.

В настоящее время используют морфологическую классификацию волчаночного нефрита, предложенную ВОЗ в 1982 году и пересмотренную в 1995 году (табл. 10-1).

Течение волчаночного нефрита характеризуется довольно частыми обострениями, при этом каждое обострение усугубляет тяжесть поражения структур почек, развитие или прогрессирование склероза клубочков. У 10-30% больных с волчаночным нефритом развивается ХПН с исходом в терминальную стадию. Развитие и прогрессирование ХПН часто сопровождается уменьшением выраженности или даже полным исчезновением других клинических проявлений СКВ и снижением лабораторных признаков активности заболевания

Клинико-морфологические признаки волчаночного нефрита

Класс нефрита (классификация ВОЗ)	Морфологические особенности	Клинические проявления
Класс I (10-40%): минимальные изменения	Нормальные клубочки при световой микроскопии и иммунофлюоресценции	Отсутствуют изменения в моче, функция почек нормальная. Прогноз благоприятный.
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 НС и ХПН не характерно. Прогноз благоприятный
Класс III (19-25%): 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 НС. Течение характеризуется неуклонным прогрессированием. Высокий риск развития ХПН. 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 ХПН. 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 и НС. ХПН и АГ относительно редки. Прогноз благоприятный для больных с умеренной протеинурией, более серьезный при НС

Поражение нервной системы

Симптомы поражения нервной системы при СКВ разнообразны и включают практически весь спектр неврологической патологии. Неврологическая симптоматика может быть первым признаком болезни, возникающим задолго до появления развернутой картины СКВ.

Характерна головная боль (часто по типу мигрени), рефрактерная к эрготамину, β-адреноблокаторам, анальгетикам и трициклическим антидепрессантам.

Наиболее частый вариант цереброваскулярных нарушений – *транзиторные ишемические атаки* (эпилептические припадки, пирамидные симптомы, нарушение речи, головокружения, нистагм, диплопия, тошнота, рвота). *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. Начало миелопатии чаще острое: появляются прогрессирующая мышечная слабость и онемение нижних конечностей, имеющее 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.

Периферические невропатии. Клинические признаки невропатий обычно нарастают постепенно на фоне активных проявлений заболевания.

Неврит зрительного нерва – это нечастый, но тяжелый синдром, проявляющийся резким одно- или двусторонним снижением остроты зрения, полной слепотой и болями в области глазного яблока.

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. 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 Шегрена, эписклерит, иридоциклит, ишемическую нейропатию и неврит зрительного нерва.

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 распространенность 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 Хашимото – 0,5-4%.

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). Лейкопения (обычно лимфопения) коррелирует с клинической активностью заболевания. Гипохромная анемия может быть следствием хронического воспалительного процесса. 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 клинко-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 АНА в высоком титре выявляют у 95% больных СКВ. Отсутствие АНФ ставит под сомнение диагноз СКВ. Антитела к ДНК выявляют у 20-60% больных, являются для СКВ специфичными, повышение их уровня коррелирует с активностью заболевания и развитием волчаночного нефрита. Антитела к фосфолипидам (АКЛ, ВА и ложноположительная реакция Вассермана) характерны для АФС при СКВ. Снижение общей активности комплемента (СН50) и его отдельных компонентов (С3и С4) наблюдается у больных волчаночным нефритом и коррелирует с активностью нефрита.

Инструментальные методы исследования

Результаты зависят от поражения того или иного органа или системы.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов.

Критерии диагностики СКВ (АКР, 1982)

Скуловая сыпь («бабочка»)	Фиксированная эритема на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению на носогубные складки
Дискоидная сыпь	Эритематозные очаги с кератозными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы

Фотосенсибилизация	Кожная сыпь как результат реакции на солнечные лучи
Язвы слизистой оболочки рта и/или носоглотки	Изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные
Артрит	Неэрозивные артриты не менее двух суставов, проявляющиеся болезненностью при пальпации, припуханием периартикулярных мягких тканей, выпотом
Серозиты	Одно из следующих: плеврит (плевральные боли, шум трения плевры, плевральный выпот), перикардит (подтвержденный ЭхоКГ или шумом трения перикарда)
Поражение почек	Одно из следующих: протеинурия >0,5 г/сут, цилиндры (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, тубулярные или смешанные)
Неврологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии связи с лекарствами): судорожные припадки, психоз
Гематологические нарушения	Одно из следующих (при отсутствии связи с лекарствами): гемолитическая анемия, лейкопения <4x10 ⁹ /л, тромбоцитопения менее 100x10 ⁹ /л
Иммунологические нарушения	Одно из следующих: антитела к ДНК в патологическом титре, наличие антител к Smith-ядерному антигену, положительный тест на аФЛ (увеличение уровня АКЛ или ложноположительная реакция Вассермана)
АНА	Повышение титра АНА (при отсутствии приема лекарств, вызывающих волчаночноподобный синдром)

Диагностическое правило: диагноз СКВ считается достоверным при наличии 4 и более критериев из 11 вышеперечисленных.

Лечение

Лечение должно быть максимально индивидуальным. Для выбора тактики ведения больного необходимо определить ведущий синдром, оценить активность болезни, характер и степень выраженности болезни. Динамика лабораторных (особенно иммунологических) показателей в большинстве случаев не является основанием для коррекции терапии.

Цель лечения

1) Достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания.
 2) Предотвращение поражения жизненно важных органов и систем, в первую очередь почек и ЦНС.
 3) Улучшение качества жизни.

Показания к госпитализации

1. Лихорадка неясного генеза (инфекционные осложнения – одна из наиболее частых причин смерти больных СКВ).
2. Боли в грудной клетке.
3. Наличие симптомов диффузного поражения ЦНС.
4. Выраженные цитопении.
5. Активные формы волчаночного нефрита и быстро прогрессирующая почечная недостаточность.
6. Острый пневмонит или легочное кровотечение.
7. 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 лечения цитотоксическими препаратами показана эффективная контрацепция. Противопоказаны пероральные контрацептивные препараты с высоким содержанием эстрогенов, поскольку они могут вызвать обострение СКВ. Следует избегать введения вакцин и лечебных сывороток.

Медикаментозное лечение

Наиболее важные (базисные) лекарственные средства для лечения СКВ – ГК, цитотоксические препараты, гидроксихлорохин, НПВП и ГИБП.

Глюкокортикоиды

ГК короткого действия (преднизолон и метилпреднизолон) – наиболее эффективные лекарственные средства для лечения СКВ.

Различают подавляющую (лечебную) и поддерживающую дозы. Лечебная доза ГК зависит от активности заболевания. Так, больным с низкой активностью заболевания назначают небольшие дозы ГК (преднизолон 10-15 мг/сут) в течение 2-4 нед, умеренной активностью – средние дозы (20-40 мг/сут) в течение 4 нед, а пациентам с высокой активностью болезни и тяжелым поражением ЦНС, почек и системы крови (тромбоцитопения, гемолитическая анемия) назначают высокие дозы ГК (1 мг/кг и более в сутки) в течение 4-12 нед с постепенным снижением до поддерживающей дозы.

Снижение до поддерживающей дозы (5-10 мг/сут) следует проводить постепенно по 1,25-2,5 мг в неделю под тщательным клинико-лабораторным контролем. При этом, поддерживающие дозы (5-10 мг/сут) необходимо принимать в течение многих лет, чаще всего пожизненно.

Пульс-терапия (500-1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно 3 дня подряд) показана больным СКВ с высокой активностью, тяжелым поражением ЦНС, почек и системы крови с целью достижения быстрого эффекта на фоне приема пероральных ГК.

Цитотоксические препараты

Показания к назначению цитотоксических препаратов: активный волчаночный нефрит, высокая активность болезни, резистентность к ГК, развитие побочных реакций на ГК на ранних этапах лечения, необходимость быстрого снижения или уменьшения поддерживающей дозы преднизолона, превышающей 15-20 мг/сут. Цитотоксические препараты следует применять длительно (до нескольких лет и более). Циклофосфамид – препарат выбора при волчаночном нефрите и тяжелом поражении ЦНС. Назначается циклофосфамид ежемесячно по 0,5-1,0 г/м² внутривенно капельно в течение 6 мес (затем каждые 3 мес в течение 2-х лет) в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и пероральным приемом ГК. В большинстве случаев применение циклофосфамида позволяет контролировать клинические проявления СКВ, рефрактерные к монотерапии высокими дозами ГК. Азатиоприн следует использовать для поддержания индуцированной циклофосфамидом ремиссии волчаночного нефрита, а также в качестве первого цитостатического препарата при резистентных к ГК форм СКВ с аутоиммунной гемолитической анемией, тромбоцитопенией и торпидными поражениями кожи. Стандартная терапевтическая доза азатиоприна составляет 2-3 мг/кг в сутки в сочетании с ГК. Максимальный эффект на фоне лечения данным препаратом проявляется не ранее 6 мес. Микофенолата мофетил благодаря наличию цитостатической (а не цитотоксической) активности вызывает побочные эффекты реже, чем циклофосфамид и 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.

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП в стандартных терапевтических дозах можно применять для лечения мышечно-скелетных проявлений СКВ, лихорадки и умеренно выраженного серозита.

Аминохинолиновые производные

Гидроксихлорохин используют при поражениях кожи, суставов и симптомах общего характера. Его применение позволяет предотвратить развитие обострений СКВ. Необходимо проведение полного офтальмологического обследования 1 раз в год в связи с риском развития ретинопатии.

Экстракорпоральные методы лечения

Плазмаферез показан при цитопении, криоглобулинемии, васкулите, поражении ЦНС, тромботической тромбоцитопенической пурпуре. Метод в сочетании с активной терапией циклофосфамидом и ГК используется для лечения наиболее тяжелых форм СКВ с быстро прогрессирующим поражением жизненно важных органов.

Внутривенный иммуноглобулин

Внутривенный иммуноглобулин применяют у больных СКВ с тяжелым поражением ЦНС, выраженной тромбоцитопенией и присоединением бактериальной инфекции. Доза внутривенного иммуноглобулина варьирует от 0,4 до 2 г/кг в сутки в течение 4-5 дней.

Генно-инженерные биологические препараты

С учетом ведущей роли гиперактивации В-лимфоцитов в патогенезе СКВ, в последнее время из группы ГИБП в лечении больных СКВ используют анти-В-лимфоцитарные препараты. В частности, применяют такой анти-В-клеточный препарат, как ритуксимаб, представляющий собой моноклональное антитело против CD20 В-лимфоцитов по стандартной схеме (см. «Лечение РА»).

Дифференцированная терапия СКВ

Поражение кожи

1) При кожных поражениях показаны: а) низкие дозы ГК (преднизолон 7,5-10,0 мг/сут); б) гидроксихлорохин (400 мг/сут); в) местные ГК; г) солнцезащитные кремы (против α - и β -ультрафиолетовых лучей). 2) При генерализованном поражении кожи, резистентном к комбинированной терапии низкими дозами ГК и гидроксихлорохина: а) азатиоприн в дозе 2-3 мг/(кгхсут); б) метотрексат 7,5-15,0 мг/нед. 3) При генерализованном кожном васкулите или буллезном поражении кожи показано болюсное введение циклофосамида (0,5-1,0 г/м²) в сочетании с метилпреднизолоном (1г), при их неэффективности – синхронная интенсивная терапия.

Артралгии и артриты

а) низкие дозы ГК (≤ 10 мг/сут преднизолона); б) гидроксихлорохин (200-400 мг/сут); в) НПВП в стандартных дозах; г) при наличии резистентности к терапии ГК, гидроксихлорохином и НПВП назначается метотрексат 7,5-15,0 г/нед.

Полисерозит (плеврит/перикардит)

а) преднизолон в дозе 0,25-0,5 мг/(кгхсут); б) НПВП в стандартных дозах; в) при неэффективности – пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с азатиоприном; г) при частых рецидивах серозита – внутривенный иммуноглобулин (0,5 г/кг в течение 5 последовательных дней).

Пневмонит

а) пульс-терапия метилпреднизолоном (1г) в сочетании с циклофосамидом (0,75-1,0 г/м²) с последующим назначением ГК per os (преднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки); б) при альвеолярном кровотечении показан плазмаферез с последующим введением метилпреднизолона (1 г) и циклофосамида (1 г/м²).

Аутоиммунная гемолитическая анемия

а) преднизолон 1 мг/кг в сутки; б) в случае выраженного (менее 70 г/л) и быстро прогрессирующего снижения уровня гемоглобина необходимо проведение пульс-терапии метилпреднизолоном (1 г в

течение 3-х дней); в)при неэффективности ГК-терапии – азатиоприн в дозе 2-3 мг/кг в сутки; г)у пациентов с тяжелой быстро прогрессирующей гемолитической анемией, рефрактерной к ГК-терапии – циклофосфамид (0,75-1,0 г/м²).

Тромбоцитопения (уровень тромбоцитов ниже 50x10⁹/л)

а)преднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки; б)при быстром снижении уровня тромбоцитов – пульс-терапия метилпреднизолоном (1 г в течение 3-х дней); в)при отсутствии в течение 1 недели эффекта на фоне ГК-терапии – пульс-терапия циклофосфамидом или азатиоприном в дозе 2-3 мг/кг в сутки; г)при неэффективности иммуносупрессивной терапии, выраженном снижении уровня тромбоцитов (ниже 25x10⁹/л) и наличии геморрагического синдрома показано применение внутривенного иммуноглобулина 0,5 г/кг в сутки в течение 3-5 дней]; д)при тромботической тромбоцитопенической пурпуре показан плазмаферез в сочетании с введением свежезамороженной плазмы и пульс-терапией ГК.

Лейкопения

а)не требует специального лечения; б)при агранулоцитозе показана пульс-терапия метилпреднизолоном 1,0 г.

Нервно-психические нарушения

а)преднизолон 1 мг/кг в сутки в сочетании с циклофосфамидом (ежемесячное введение 0,5-1,0 г/м²), а при развитии побочных реакций на фоне лечения циклофосфамидом или наличии противопоказаний для его применения используют азатиоприн в дозе 2-3 мг/кг в сутки; б)при развитии угрожающих жизни состояний (кома, поперечный миелит, эпистатус) показан плазмаферез в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном 1 г и циклофосфамидом 1 г/м².

Волчаночный нефрит

Выбор схемы лечения и его продолжительности основан на оценке результатов гистологического исследования (морфологический класс волчаночного нефрита, индексы активности и хронизации) и лабораторных показателей (уровни протеинурии и сывороточного креатинина). Выделяют индукционную (продолжительностью 3-6 мес) и поддерживающую фазы лечения (табл. 10-3).

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 болезни в возрасте до 20 лет, сопутствующий АФС, высокую активность заболевания, присоединение инфекции и осложнения лекарственной терапии.

Таблица 10-3. Рекомендуемые схемы волчаночного нефрита

Индукционная терапия	Поддерживающая терапия
Пролиферативный волчаночный нефрит (легкая форма)	
ГК 0,5-1 мг/кг в сутки в течение 4-6 нед в виде монотерапии	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 форма)	
ГК в дозе 0,5 мг/кг в сутки + микофенолата мофетил (2 г/сут)	Микофенолата мофетил 1г+ ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, <i>или</i>
ГК 0,5 мг/кг в сутки + азатиоприн	Азатиоприн в дозе 1мг/кг + ГК 0,5 мг/кг в сутки, <i>или</i>
Циклофосфамид в/в 1 г/м ² 1р/мес №7 в виде монотерапии или в комбинации с 1г метилпреднизолона в/в + ГК 1 мг/кг в сутки внутрь, <i>или</i>	Циклофосфамид в/в ежеквартально 0,5-1г/м ² в сочетании + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки
Циклофосфамид в/в 1г 1р в 2 нед (суммарно 3 г) + метилпреднизолон 1г в/в) + ГК 0,5 мг/кг в сутки внутрь	
Пролиферативный волчаночный нефрит (тяжелая форма)	
ГК 1 мг/кг в сутки + ежемесячное введение Циклофосфамид 1г/м ² + 1000 мг метилпреднизолона (в течение 6-12 мес), <i>или</i>	Циклофосфамид 1р/3мес 0,5-1г/м ² в течение года + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки, <i>или</i>
ГК 1 мг/кг в сутки + микофенолата мофетил 2-3 сут, <i>или</i>	Микофенолата мофетил 2 г/сут + ГК 0,5 мг/кг в сутки, <i>или</i>
ГК 1 мг/кг в сутки + ритуксимаб 375 мг/м ² в/в капельно 1 раз в неделю (4введения)	Азатиоприн (1-2 мг/кг в сутки) + ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки
Мембранозный нефрит (легкая форма)	
ГК 0,5-1 мг/кг/сут, <i>или</i>	ГК 0,125 мг/кг в сутки в виде монотерапии, <i>или</i>
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 тяжелая формы)	
Циклофосфамид внутривенно 1 раз в 2 нед (№6) в виде монотерапии + ГК	ГК 0,125-0,5 мг/кг в сутки в виде монотерапии, <i>или</i>

внутри, 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	

Основные принципы лечения больных СКВ во время беременности

Перед назначением лечения необходимо оценить активность болезни и соотношение между пользой от лечения для матери и возможным риском неблагоприятного влияния лекарственных препаратов на плод. При выявлении у больной СКВ беременности необходимо придерживаться следующих принципов: 1)противопоказана терапия циклофосфамидом и метотрексатом в связи с высоким риском тератогенного действия; 2)следует избегать назначения НПВП (за исключением низких доз ацетилсалициловой кислоты); 3)гидроксихлорохин способствует уменьшению частоты и выраженности обострений СКВ и не сопровождается неблагоприятным воздействием на плод; 4)для профилактики обострения СКВ возможно назначение низких доз преднизолона (менее 10 мг/сут); 5)при обострении СКВ показано увеличение дозы ГК, при необходимости проведение пульс-терапии ГК; при выраженной тромбоцитопении, рефрактерной к ГК, показан внутривенный иммуноглобулин.

Системная склеродермия

Определение

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, 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 фасциит, склеродерму Бушке, мультифокальный фиброз, индуцированные формы склеродермии и псевдосклеродермические синдромы.

Код по МКБ-10

М34 Системный склероз. М34.0 Прогрессирующий системный склероз. М34.1 Синдром CREST (см. ниже). М34.2 Системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями.

М34.8 Другие формы системного склероза. М34.9 Системный склероз неуточненный.

Эпидемиология

Распространенность составляет 240-290 на 1 млн населения. ССД поражает в основном женщин (соотношение женщин и мужчин – 7:1) преимущественно в возрасте 30-50 лет.

Классификация

В зависимости от распространенности поражения кожи и основного симптомокомплекса выделяют клинические формы, варианты течения и стадии развития ССД.

Клинические формы

1) Диффузная форма: а) генерализованное поражение кожи конечностей, лица и туловища в течение одного года; синдром Рейно (одновременно или после поражения кожи); б) раннее развитие висцеральной патологии (интерстициальное поражение легких, поражения ЖКТ, миокарда, почек); в) значительная редукция капилляров ногтевого ложа с формированием аваскулярных участков (по данным капилляроскопии ногтевого ложа); г) выявление антител к топоизомеразе-1 (Scl-70).

2) Лимитированная форма: а) длительный период изолированного синдрома Рейно; б) поражение кожи ограничено областью лица, кистей и стоп; в) позднее развитие легочной гипертензии, поражения пищеварительного тракта, телеангиэктазий, кальциноза (CREST-синдром); г) расширение капилляров ногтевого ложа без выраженных аваскулярных участков; д) выявление антицентромерных антител.

3) Перекрестная форма (overlap-syndrome). Характерно сочетание клинических признаков ССД и еще одного или нескольких системных заболеваний соединительной ткани.

4) Висцеральная форма: а) отсутствие уплотнения кожи; б) синдром Рейно; в) признаки легочного фиброза, острой склеродермической почки, поражения сердца и ЖКТ; г) выявление АНА (Scl-70, АЦА).

5) Ювенильная склеродермия: а) начало болезни до 16 лет; б) поражение кожи нередко по типу очаговой или линейной склеродермии; в) склонность к образованию контрактур, возможны аномалии развития конечностей.

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

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

Варианты течения

А) Острое быстро прогрессирующее течение. Характерно генерализованный фиброз кожи (диффузная форма) и внутренних органов (сердце, легкие, почки) в первые два года от начала заболевания. Ранее нередко заканчивалось летальным исходом; современная адекватная терапия улучшила прогноз для этой категории больных.

Б) Подострое умеренно прогрессирующее течение. Характерно преобладание клинических и лабораторных признаков иммунного воспаления (плотный отек кожи, артрит, миозит), нередко overlap-синдромы.

В) 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, легочная гипертензия).

Этиология

Этиология ССД не известна. Предполагают, что этиофакторами могут быть наследственная предрасположенность к заболеванию с воздействием неблагоприятных экзо- и эндогенных влияний – инфекционных агентов (вирусы и др.), химических веществ, стресса, травмы, охлаждения, эндокринных нарушений и др.

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

Патогенез

Патогенез ССД очень сложный. В его основе – нарушения иммунитета, микроциркуляции и фиброобразования.

Для ССД характерен широкий спектр разнообразных нарушений клеточного и гуморального иммунитета: наличие Т-клеточной активации, повышение уровня отдельных иммунорегуляторных цитокинов, наличие специфических антинуклеарных и антинуклеолярных антител – антицентромерных, антитопоизомеразных, или анти- Scl-70, 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.

Поражение сосудов и нарушение микроциркуляции – важнейшее звено патогенеза и морфогенеза ССД. Характерны признаки активации и деструкции эндотелия, пролиферации гладкомышечных 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 тяжелой тканевой ишемии и гипоксии.

Характерное для ССД повышенное коллагено-и фиброобразование занимает центральное место в патогенезе и определяет нозологическую специфику заболевания. Гиперактивность фибробластов ведет к избыточной продукции компонентов межклеточного матрикса, увеличению неофибриллогенеза и генерализованному фиброзу, свойственному ССД.

Клиническая картина

Клиническая картина ССД полиморфна, варьирует от маломанифестных, относительно благоприятных до генерализованных, быстро прогрессирующих и фатальных форм.

Начальные симптомы

Первые проявления ССД – синдром Рейно, поражение кожи (плотный отек) 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.

Поражение кожи

Типичные склеродермические изменения, проходящие стадии плотного отека, индурации и атрофии, преимущественно локализуются на лице и кистях. Наиболее ранним признаком поражения кожи является плотный отек кожи, особенно пальцев кисти.

Специфическим поражением кожи является симметричное уплотнение (сначала за счет плотного отека, а затем - утолщения и индурации) кожи пальцев, лица, шеи, грудной клетки и живота (проксимальная склеродермия). При поражении кожи лица может появиться маскообразность лица, первоначально за счет плотного отека, а затем индурации и частичной атрофии тканей, а также кисетообразные морщины вокруг рта, уплотнение и натяжение кожи лица. Еще одним характерным признаком ССД является склеродактилия – уплотнение (плотный отек и индурация) кожи кистей с нарастающим ограничением движений и развитием контрактур. Могут быть телеангиоэктазии, преимущественно на лице, слизистой губ, иногда языка и твердого неба, на груди, спине и конечностях.

Выраженность уплотнения кожи оценивают пальпаторно методом «кожного счета» 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).

Нередко 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).

Сосудистые нарушения

Наиболее характерны вазомоторные нарушения в виде вазоспастических кризов (синдром Рейно), сопровождающихся побледнением и/или цианозом и чувством онемения пальцев рук, реже ног. Синдром Рейно при ССД имеет тенденцию к распространению на кисти и стопы, иногда на подбородок, кончик носа и языка. Прогрессирующие вазоспастические нарушения приводят к тяжелым ишемическим изменениям с развитием множественных рецидивирующих и длительно не заживающих дигитальных язв и рубчиков («крысиный укус»), в более тяжелых случаях – некроза и гангрены.

Поражение суставов, мышц и костей

Поражение суставов проявляется в виде полиартралгий, реже полиартрита, утренней скованности и тенденции к развитию сгибательных контрактур, обусловленных в значительной степени поражением периартикулярных тканей. У больных над суставами при движении может пальпаторно определяться шум трения сухожилий. У части больных развивается ревматоидоподобный полиартрит.

Отмечается поражение скелетных мышц чаще всего в виде атрофии и умеренного фиброза (невоспалительная миопатия), значительно реже – воспалительной миопатией с миалгиями.

Возможно поражение костей в виде остеолиза дистальных фаланг, что клинически проявляется характерным укорочением и деформацией пальцев. При этом остеолиз обусловлен сосудисто-трофическими нарушениями.

Может быть, в области пальцев рук и периартикулярно кальциноз мягких тканей (синдром Тибьержа-Вейссенбаха). Это часто имеет место при CREST-синдроме (сочетание кальциноза, синдрома Рейно, эзофагита, склеродактилии и телеангиэктазии) или хроническом течении очаговой (лимитированной) ССД.

Поражение пищеварительного тракта

Наиболее характерным является поражение пищевода и кишечника (50-80%).

Склеродермический эзофагит проявляется дисфагией, затруднением прохождения сухой твердой пищи, чувством кома за грудиной, стойкой изжогой, усиливающейся в горизонтальном положении. Рентгенологически выявляют гипотонию (исчезновение перистальтических волн с замедлением прохождения бария), расширение верхних $\frac{2}{3}$ пищевода и сужение в нижнем отделе. Морфологическую основу поражения пищевода составляют распространенный фиброз и атрофия гладкомышечного слоя.

Поражение кишечника наблюдается реже. При преимуществен-

ном поражении тонкой кишки характерны абдоминальные боли, диарея, синдром нарушения всасывания, при поражении толстой кишки – выраженный запор вплоть до развития кишечной непроходимости (псевдообструкция).

Поражение дыхательной системы

Как правило, наблюдается 2 (два) типа поражения легких: 1) диффузный пневмосклероз, преимущественно в базальных отделах легких; 2) легочная гипертензия – изолированная или в сочетании с базальным пневмофиброзом.

Первый тип поражения с преобладанием фиброза свойствен диффузной ССД быстро прогрессирующего течения, второй тип чаще выявляют при очаговой (лимитированной) форме с длительным хроническим течением.

Из 2-х часто встречающихся видов поражения легких классическим для ССД считается диффузный пневмосклероз, клинические проявления которого включают одышку, сухой кашель и быструю утомляемость. При аускультации выслушивают двустороннюю крепитацию в заднебазальных отделах легких. Характерно нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу. Рентгенологически выявляют характерное усиление и деформацию легочного рисунка в нижних отделах. На прогрессирование легочного фиброза указывают усиление одышки, уменьшение форсированной жизненной емкости легких и диффузной способности легких для CO_2 в течение последующих 6-12 мес. При длительности заболевания от 2 до 10 лет постепенно развивается дыхательная недостаточность. Часто выявляют признаки адгезивного плеврита (спайки), редко небольшой выпот в плевральной полости.

Легочная гипертензия развивается чаще через 10 и более лет от начала заболевания. Характерно повышение давления в легочной 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 легочной артерии. В основе легочной гипертензии лежат нарушение газообмена, вазоспазм и утолщение стенки легочных артериол. Осложнения тяжелой легочной гипертензии: развитие легочного сердца и правожелудочковой недостаточности, тромбоз легочных сосудов (нередкая причина летального исхода).

Крайне редко может наблюдаться третий вид поражения легких в виде фиброзирующего альвеолита.

Поражение сердца

В основе патологии сердца лежат свойственные заболеванию фиброз, поражение мелких сосудов и нарушения микроциркуляции, приводящие к ишемии миокарда при отсутствии патологии коронарных артерий.

Для поражения сердца при ССД характерны чувство дискомфорта или длительные тупые боли в области сердца, сердцебиение и аритмии, одышка в покое или при нагрузках. Иногда поражение сердца протекает бессимптомно и выявляется только при инструментальном обследовании (наличие зон гипокинезии при ЭхоКГ и патологический зубец Q на ЭКГ, т.е. ложноположительные признаки инфаркта миокарда).

Может наблюдаться систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка, аритмии и нарушения проводимости (суправентрикулярная тахикардия, политопные и групповые экстрасистолы, удлинения интервала P-Q, дефекты внутрижелудочковой проводимости и блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса), перикардит (адгезивный, реже экссудативный), который протекает бессимптомно и выявляется преимущественно при ЭхоКГ.

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

Поражение почек

Наблюдается 2 вида нефропатий: острая и хроническая.

Чаще выявляется острая нефропатия или склеродермический почечный криз, для которого характерны быстро прогрессирующая почечная недостаточность, злокачественная АГ, нарастающая протеинурия, олиго- и анурия, энцефало- и ретинопатия. Особенность склеродермического почечного криза – внезапное начало и отсутствие предвестников. В основе патологии – поражение интерлобулярных и малых кортикальных артериол с развитием ишемических некрозов.

Реже наблюдается поражение почек по типу хронической латентной нефропатии, протекающей субклинически (преимущественно функциональные нарушения) или с умеренной лабораторной и клинической симптоматикой.

Симптомы общего характера

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

Лабораторные исследования

Обнаруживают гипохромную анемию, умеренное повышение СОЭ. Для поражения почек характерен мочевои синдром, выраженность которого варьирует в зависимости от клинической формы.

Иммунологические исследования включают определение склеродермоспецифических аутоантител: антитела к топоизомеразе-1 (анти- Scl-70) (чаще при диффузной ССД), антицентромерные антитела (чаще при лимитированной форме) и антитела к РНК-полимеразе III (чаще при диффузной форме с поражением почек). Гораздо с меньшей

частотой выявляют антинуклеолярные антитела, а именно антитела к Pm- Scl, к U3-рибонуклеопротеину и к U1-рибонуклеопротеину.

Инструментальные исследования

Капилляроскопия ногтевого ложа выявляет характерные изменения (дилатация и редукция капилляров).

Проводятся специфические инструментальные исследования, чтобы своевременно выявлять и оценивать степень поражения внутренних органов.

Морфологические исследования. Для этого проводят биопсию различных тканей (кожа, мышцы, синовия, фасции) и органов (пищевод, легкие, почки и др.). Специфическим морфологическим признаком ССД является фиброзирование (склерозирование) органов и тканей. Морфологические исследования позволяют уточнить характер патологии и оказывают существенную помощь в диагностике и дифференциальной диагностике ССД.

Диагностические признаки ССД

Американской коллегией ревматологов предложены следующие классификационные критерии ССД.

«Большой» критерий: Проксимальная склеродермия в виде симметричного утолщения и индурации кожи пальцев, лица, шеи, грудной клетки и живота.

«Малые» критерии: 1)склеродактилия: выше перечисленные кожные изменения, ограниченные пальцами; 2)дигитальные рубчики – участки западения кожи на кончиках пальцев или потеря вещества подушечек пальцев; 3)двусторонний базальный пневмофиброз: сетчатые или линейно-узловые тени, наиболее выраженные в базальных участках легких при рентгенологическом обследовании.

Для постановки диагноза ССД необходим «большой» критерий или 2 «малых» критерия.

Лечение

Цели лечения

1)коррекция сосудистых нарушений и профилактика их осложнений; 2)замедление прогрессирования фиброза; 3)профилактика и лечение поражений внутренних органов; 4)улучшение качества жизни; 5)увеличение продолжительности жизни.

Немедикаментозное лечение

Рекомендуется избегать психоэмоциональных нагрузок, длительного воздействия холода и вибрации, отказаться от табакокурения, употребления кофе и содержащих кофеин напитков, избегать приема лекарственных средств, вызывающих вазоспазм.

Экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез) используют при активной быстро прогрессирующей форме ССД с поражением почек и легких (в сочетании с патогенетической медикаментозной терапией, см ниже).

Такие виды комплексного лечения и реабилитации больных, как лечебная гимнастика, массаж, локальная терапия (мази, аппликации и др.), физиотерапия и санаторно-курортное лечение (бальнео-и грязелечение) используются при неактивном процессе и хроническом течении ССД.

Медикаментозное лечение

Основными (базисными) направлениями медикаментозного воздействия при ССД являются сосудистая, противовоспалительная и антифиброзная терапия.

Сосудистая терапия

Этот вид терапии включает в себя назначение препаратов, обладающих вазодилатирующими свойствами. К ним относятся блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ и простагландин E₁. Показания к их назначению: синдром Рейно и его осложнения (ишемия, некрозы), легочная гипертензия и почечная АГ. Вышеперечисленные вазодилататоры целесообразно сочетать с антиагрегантами, а при наличии признаков гиперкоагуляции – с антикоагулянтами.

В последние годы для лечения легочной гипертензии при ССД используют бозентан (антагонист рецепторов эндотелина-1) в дозе 62,5-124 мг/сут.

Противовоспалительная терапия

Противовоспалительная терапия применяется в ранней стадии ССД при быстро прогрессирующем течении и высокой активности патологического процесса.

НПВП в стандартных терапевтических дозах показаны для лечения мышечно-суставных проявлений ССД и стойкой субфебрильной лихорадки. НПВП используются в стандартных дозах.

Глюкокортикоиды показаны при прогрессирующем диффузном поражении кожи и клинико-лабораторных признаках воспалительной активности (артрит, теносиновит, миозит, серозит) в небольших (15-20 мг/сут) дозах, а при фиброзирующем альвеолите доза ГК может быть увеличена до 30-40 мг/сут.

Циклофосфамид применяют при фиброзирующем альвеолите, ранних стадиях и быстро прогрессирующем течении болезни. Циклофосфамид назначают в режиме пульс-терапии (внутривенно в дозе 1000 мг один раз в месяц) или внутрь 2 мг/кг в сутки в комбинации с ГК и пеницилламином в течение 2 лет.

Аминохинолиновые препараты. Используют хлорохин по 0,25 г/сут или гидроксихлорохин по 0,2-0,4 г/сут при хроническом течении ССД.

Антифиброзная терапия

Антифиброзная терапия показана в любой стадии диффузной ССД. Считается, чем раньше начата антифиброзная терапия при этой форме болезни, тем лучше.

Из группы антифиброзных средств наибольшим эффектом обладает Д-пеницилламин, оказывающий многостороннее действие на метаболизм соединительной ткани и активно подавляющий избыточное фиброобразование. 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 (150-300 мг/сут) в течение 5 лет и более.

Прогноз

Прогноз болезни неблагоприятный при диффузной быстро прогрессирующей форме ССД и относительно благоприятный при хронической очаговой (лимитированной) форме болезни. 5-летняя выживаемость больных ССД в среднем составляет 68%. Риск смерти при ССД в 4,7 раза выше, чем в популяции.

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

Болезнь (синдром) Шегрена

Определение

Болезнь Шегрена или первичный синдром Шегрена – это системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризуется поражением секретирующих эпителиальных желез, с вовлечением преимущественно слюнных и слезных желез.

Синдром Шегрена или вторичный синдром Шегрена – это аналогичное поражение слюнных и слезных желез, развивающееся при системных заболеваниях соединительной ткани, чаще при РА.

Код по МКБ-10

M35.0 Сухой синдром [Шегрена]

Эпидемиология

Распространенность болезни (синдрома) Шегрена варьирует от 0,1 до 3,3% в общей популяции и от 2,8 до 4,8% среди лиц старше 50 лет. Женщины заболевают в 10-25 раз чаще, чем мужчины.

Классификация

Общепринятой классификации не существует.

Этиология

Предполагают возможное участие вирусов в развитии данного заболевания, что подтверждается выделением вирусных частиц из пораженной ткани слюнных желез, наличием антивирусных антител в крови и выявлением феномена молекулярной мимикрии между вирусами и аутоантигенами. При этом, предполагается этиологическая роль вирусов, обладающих сialотропным (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса 6-го типа) и лимфотропным (ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека I типа) действием. Однако прямых

доказательств вирусной этиологии болезни (синдрома) Шегрена не существует.

Патогенез

В настоящее время большинство исследователей рассматривают болезнь (синдрома) Шегрена как следствие иммунопатологических реакций на вирусные антигены.

Для болезни (синдрома) Шегрена характерен аутоиммунный генез. Основные аутоиммунные феномены включают очаговую лимфоплазмоцитарную инфильтрацию эпителиальных желез и поликлональную В-клеточную активацию с образованием органоспецифических/неспецифических аутоантител, поликлональных и моноклональных иммуноглобулинов, преимущественно IgM.

Клиническая картина

Клинические проявления болезни (синдрома) Шегрена делятся на две группы: связанные с поражением секретирующих эпителиальных структур (см. табл. 10-4), и внежелезистые системные проявления (см. табл. 10-5).

Клинические проявления поражения секретирующих эпителиальных структур при болезни (синдрома) Шегрена

Клинические проявления	Колебания частоты, %
Сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит	10-20/80-90
Нитчатый кератит	40-60
Увеличение слезных желез	2-4
Ксеростомия	80-100
Рецидивирующий сиаладенит	30-65
Субмаксилит/паротит	5-10/35-55
Увеличение поднижнечелюстных/околоушных желез	10-20/60-84
Увеличение околоушных слюнных желез I/II степени	40-45/35-40
Сухость слизистых оболочек носа, глотки, гортани, трахеи, бронхов, влагалища	30-60
Сухость кожи	15-52
Хронический атрофический гастрит	60-80
Хронический панкреатит	20-40
Аутоиммунный холангит	5-30/2-6
Поражение канальцевого аппарата почек	20-40

Внежелезистые системные проявления при болезни (синдрома) Шегрена

Клинические проявления	Колебания частоты, %
Артралгии	24-94

Рецидивирующий неэрозивный артрит	0-47
Миалгии/миозит	0-54/0-50
Поражение сосудов	13-62
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	5-30
Криоглобулинемическая пурпура	5-30
Смешанная пурпура	5-30
Уртикарные высыпания	3
Тромбоцитопеническая пурпура	2-6
Язвенно-некротический васкулит	5
Генерализованный васкулит	0-13
Синдром Рейно	20-80
Генерализованная лимфаденопатия	6-50
Спленомегалия	4-23
Лимфома	2-14
Поражение легких	8-100
Выпотной серозит	9
Поражение почек	6-67
Почечный канальцевый ацидоз I/II типа	10-20
Тубулоинтерстициальный нефрит	10-12
Гломерулонефрит/нефротический синдром	0-6/0-1
Острая/хроническая почечная недостаточность	2-11
Поражение периферической/центральной нервной системы	10-50/0-68
Изолированное поражение периферической нервной системы	30
Изолированное поражение ЦНС	4
Изолированное поражение черепных нервов	0-38
Комбинированное поражение нервной системы	10
Аутоиммунный тиреодит	13-100
Гипотиреоз/тиреотоксикоз	9-54/0-10

У половины больных заболевание дебютирует с одностороннего или двустороннего паротита, лихорадки, выраженного поражения суставов и изменений крови (увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, лейкопения, высокие титры РФ). У остальных больных характерны постепенное развитие сухости во рту, прогрессирующий пришеечный кариес, постепенное увеличение околоушных слюнных желез, симптомы конъюнктивита или кератоконъюнктивита.

Физикальное обследование

При обследовании больного следует обратить внимание на клинические признаки конъюнктивита (выявляют утолщение и гиперемию краев век, и отечность конъюнктивиты, скопление отделяемого в виде комочков в углах глаз) и увеличение слезных желез.

У больных с выраженной ксеростомией слизистая оболочка полости рта ярко-розового цвета, свободной слюны мало, она пенистая или вязкая, язык сухой, сосочки языка атрофичны, губы сухие, в трещинах, отмечают явления ангулярного стоматита. Характерен множественный пришеечный кариес.

Увеличение околоушных/поднижнечелюстных слюнных желез, обнаруженное пальпаторно или визуально, является одним из самых характерных признаков болезни (синдрома) Шегрена. Пальпация желез бывает безболезненной или малоболезненной.

Лабораторные исследования

Наиболее характерные показатели – увеличение СОЭ, лейкопения, гипергаммаглобулинемия (60-90%), наличие антинуклеарного и ревматоидного фактора, антител к растворимым ядерным антигенам Ro/SS-A, La/SS-B (60-100%).

Также выявляют умеренную анемию, реже аутоиммунную гемолитическую анемию и тромбоцитопению.

Инструментальные исследования

Для выявления сухого кератоконъюнктивита используют тест Ширмера: уменьшается слезоотделение после стимуляции нашатырным спиртом (<10мм/5мин).

Кроме теста Ширмера для выявления сухого кератоконъюнктивита используют окрашивание эпителия конъюнктивы и роговицы бенгальским розовым и флюоресцеином: это позволяет при биомикроскопии выявить поверхностные эрозии, очаги дистрофии эпителия и уменьшение времени разрыва слезной пленки на роговице.

В биоптатах малых слюнных желез выявляются более 100 лимфоидных клеток в 4 мм (при просмотре 2-х полей зрения в 4 оцениваемых малых железах).

При диагностике паренхиматозного сиаладенита используют сиалографию – рентгеноконтрастное исследование слюнных желез для выявления анатомических изменений. При болезни Шегрена обнаруживают локальные расширения выводных протоков и обнаружение полостей > 1 мм.

При выполнении сиалометрии о наличии сиаладенита свидетельствует снижение стимулированной секреции слюны <2,5 мл/5 мин.

Критерии диагностики

Ниже приводим диагностические критерии болезни (синдрома) Шегрена, предложенные Институтом ревматологии РАМН (г.Москва).

I. Сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит: уменьшение слезоотделения – стимулированный тест Ширмера <10мм/5мин; окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым и флюоресцеином + 1 и более; сокращение времени разрыва слезной пленки на роговице <10 с.

II. Паренхиматозный сиаладенит: при сиалометрии снижение стимулированной секреции слюны $< 2,5$ мл/5 мин; обнаружение полостей > 1 мм при сиалографии; выявление в биоптатах малых слюнных желез более 100 клеток лимфоидных в 4 мм (при просмотре 2-х полей зрения в 4 оцениваемых малых железах).

III. Лабораторные признаки аутоиммунного заболевания: положительный РФ (титр 1:80 и более) или положительный АНФ (титр 1:160 и более) или обнаружение Ro/La-антиядерных антител.

Диагноз болезни Шегрена может быть поставлен при наличии первых двух критериев (I, II) и не менее одного признака из критерия III, при исключении СКВ, ССД, РА и аутоиммунных заболеваний печени.

Лечение

Цели лечения

1) достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания; 2) предотвращение развития осложнений заболевания; 3) улучшение качества жизни больных.

Немедикаментозное лечение

Нежелательно длительное пребывание в районах с сухим, жарким климатом. В помещениях целесообразно использовать увлажнители воздуха. Больные должны отказаться от курения и избегать приема препаратов, усиливающих сухость (диуретики, β -адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты и др.). Необходима адекватная гидратация слизистой оболочки полости рта, нужно использовать жидкости, не содержащие сахара. Показано исключение приема пищи и напитков (например, кофе, алкоголь), раздражающих слизистую оболочку полости рта и слюнные железы. Для механической стимуляции саливации можно пользоваться жевательной резинкой без сахара.

Медикаментозное лечение

Лечение каждого больного проводят индивидуально в зависимости от характера течения, железистых, внежелезистых проявлений и активности заболевания. Основными (базисными) группами лекарственных препаратов являются глюкокортикоиды и цитостатики с антилимфопролиферативным действием (хлорамбуцил, циклофосфамид), а также экстракорпоральная терапия.

Глюкокортикоиды (преднизолон в малых дозах 5 мг в день или 5 мг через день) в качестве *монотерапии* назначают больным с рецидивирующими сиаладенитами и минимальными системными проявлениями. Малые дозы глюкокортикоидов уменьшают частоту рецидивов сиаладенита, сглаживают системные проявления и улучшают качество жизни.

В развернутой и поздней стадии заболевания при значительном увеличении слюнных желез, отсутствии признаков тяжелых системных

проявлений и умеренных сдвигах лабораторных показателей необходимо назначать *преднизолон в сочетании с хлорамбуцилом* 2-4 мг/сут в течение года, затем 6-12 мг/нед в течение нескольких лет. При наличии васкулита (криоглобулинемический нефрит, поражение ЦНС и периферической нервной системы, язвенно-некротическое поражение кожи) рекомендуется сочетание *глюкокортикоидов с циклофосфамидом*. В комбинации с малыми дозами глюкокортикоидов (5 мг/сут) циклофосфамид используют в дозе 200 мг/нед в течение 2 мес с последующим переходом на 400 мг/мес.

Длительный прием малых доз глюкокортикоидов и цитостатиков уменьшает частоту рецидивов паротита, приводит к нормализации размеров слюнных желез, сглаживает клинические симптомы и замедляет прогрессирование многих системных проявлений заболевания, увеличивает саливацию и уменьшает частоту развития лимфопролиферативных заболеваний.

В некоторых случаях проводят *комбинированную пульс-терапию* по классической схеме (внутривенно капельно 500-1000 мг преднизолона 3 дня подряд и 1,0 г циклофосфамида однократно во второй день). После достижения клинического эффекта и нормализации активности заболевания больных переводят на поддерживающие дозы глюкокортикоидов и цитостатиков.

Показания к комбинированной пульс-терапии: 1) длительно существующее массивное увеличение слюнных желез с диффузной инфильтрацией (>400 клеток в поле зрения) и синтезом моноклональных иммуноглобулинов; 2) ангиоиммунобластная лимфома, MALT-лимфома, лимфоплазмоцитарная лимфома без признаков поражения костного мозга; 3) фокусы лимфоидной инфильтрации в легких, альвеолярный легочный фиброз; 4) интерстициальный нефрит, гломерулонефрит с нефротическим синдромом; 5) язвенно-некротический васкулит; 6) мононеврит, полиневрит, энцефаломиелополирадикулонефрит, поперечный и восходящий миелит, цереброваскулит; 7) аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

Экстракорпоральную терапию проводят в комбинации с пульс-терапией глюкокортикоидами или комбинированной пульс-терапией.

При аллергических реакциях, интерстициальном нефрите с признаками хронической почечной недостаточности, тяжелых офтальмологических проявлениях предпочтительно использование гемосорбции. При других системных проявлениях эффективнее назначать плазмаферез, криоаферез и двойную фильтрацию плазмы. Обычно процедуры проводят с интервалом в 2-5 дней с введением после окончания процедуры 250-1000 мг преднизолона и 200-1000 мг циклофосфамида в зависимости от тяжести системных проявлений и иммуновоспалительной активности заболевания. Всего проводят 3-5

процедур. При васкулите, обусловленной смешанной моноклональной криоглобулинемией, целесообразно использовать программный плазмаферез в течение года до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Ввиду наличия при болезни (синдроме) Шегрена В-клеточной гиперактивности применяют *анти-В-клеточный препарат*, представляющий собой моноклональные анти-CD20-антитела (ритуксимаб) по схеме (см. «Лечение РА»).

Лечение ксерофтальмии (сухость в глазах) и ксеростомии (сухость во рту) представлена в табл. 10-6

Лечение ксерофтальмии и ксеростомии

Симптом	Лечение
Сухость глаз	Регулярное использование искусственной слезы. Следует избегать прокуренных помещений или помещений с сухим кондиционированием. Рекомендовано ношение очков (защита лица от ветра), контактных линз (защита роговицы). Муколитики. Процедуры, расширяющие слезные протоки или препятствующие клиренсу слезы через носослезный канал
Сухость во рту	Тщательная гигиена полости рта. Регулярный прием жидкости. Не содержащие сахара ароматизирующие таблетки (могут содержать пилокарпин), искусственная слюна.
«Сухой» синдром	Прием холинергических препаратов, пилокарпина или цемивелина
Сухость во влагилице	Применение гелей с пропионовой кислотой. Применение лубрикантов при половом акте
Слюнные железы	При инфекционном поражении – тетрациклин 2 г/сут и НПВП.
Артралгии	Гидроксихлорохин по 200-400 мг/сут
Системный васкулит	При некротизирующем васкулите и гломерулонефрите – преднизолон и (или) циклофосфамид.
Поражение печени	При холестазах применение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10-15 мг/кг в день
Поражение легких	Преднизолон

Прогноз

Для болезни (синдрома) Шегрена характерно медленное прогрессирование железистых и внежелезистых проявлений, за исключением больных с деструктивными формами васкулита.

Смешанная моноклональная криоглобулинемия служит прогностически неблагоприятным проявлением болезни (синдрома) Шегрена: 20-летняя выживаемость со смешанной моноклональной криоглобулинемией составляет 41,9%.

Средний возраст на момент летального исхода составляет около 57 лет. Генерализованный васкулит (37,7%), неходжкинские лимфомы (34,5%), неоплазии (преимущественно рак желудка, 16,4%) и аутоиммунные панцитопении (6,6%) – основные причины летальных исходов при данном заболевании.

Дерматомиозит

Определение

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – группа хронических диффузных заболеваний поперечнополосатой (иногда гладкой) мускулатуры аутоиммунной воспалительной природы, основным проявлением которых является мышечная слабость. К наиболее ярким представителям ИВМ относят дерматомиозит и полимиозит (ДМ и ПМ).

Код по МКБ-10

M33.2 Дерматомиозит. M33.6 Паранеопластический миозит. M33.9 Неуточненный дерматомиозит/полимиозит.

Эпидемиология

Частота дерматомиозита (полимиозита) в популяции составляет от 2 до 10 случаев на 1 млн населения в год. Дерматомиозит (полимиозит) ассоциирующийся с опухолями, составляет примерно 20% от всех случаев воспалительных миопатий. Частота злокачественных новообразований при дерматомиозите (полимиозите) в 12 раз выше, чем в популяции. На фоне злокачественных новообразований чаще возникает дерматомиозит, чем полимиозит. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:1.

Классификация

1. Первичный идиопатический полимиозит. 2. Первичный идиопатический дерматомиозит. 3. Миозит, ассоциированный с системными заболеваниями соединительной ткани. 4. Ювенильный полимиозит/дерматомиозит. 5. Миозит, сочетающийся со злокачественными опухолями. 6. Миозит с «включениями». 7. Другие формы воспалительных миопатий: а)гранулематозный миозит; б)эозинофильный миозит; в)миозит при васкулитах; г)орбитальный миозит (глазных мышц); д)фокальный (узелковый) миозит; е)оссифицирующий миозит.

Этиология

Несмотря на то, что причина дерматомиозита (полимиозита) не известна, существует ряд доказательств влияния факторов внешней

среды на развитие иммунных нарушений у предрасположенных индивидуумов с последующим развитием аутоиммунного миозита. На роль генетической предрасположенности указывает возможность развития дерматомиозита (полимиозита) у монозиготных близнецов и кровных родственников больных.

Носительство некоторых генетических маркеров (HLA-B8/DR3, HLA-B14 и HLA-B40) тесно связано с гиперпродукцией миозитспецифических аутоантител.

О возможной этиологической роли инфекционных факторов косвенно свидетельствует более частое начало заболевания зимой и ранней весной (особенно у больных с ювенильным дерматомиозитом), что по времени совпадает с эпидемиями инфекций.

Патогенез

Дерматомиозит (полимиозит) рассматривают как аутоиммунные заболевания, связанные с развитием воспалительной клеточной инфильтрации скелетной мышцы и иммунологических нарушений (в частности, с продукцией аутоантител). При иммунологическом исследовании пораженных мышц обнаруживают инфильтрацию Т- и В-лимфоцитами.

Однако между дерматомиозитом (полимиозитом) существуют принципиальные иммунопатологические различия. При дерматомиозите наиболее существенное значение имеют гуморальные иммунные нарушения, связанные с отложением в мелких сосудах иммунных комплексов, с активацией комплемента и развитием васкулопатии, сопровождающейся воспалительной инфильтрацией скелетной мышцы; в составе клеточного инфильтрата преобладают CD4 Т-лимфоциты, макрофаги и В-лимфоциты. При полимиозите в инфильтрате преобладают CD8 Т-лимфоциты, при этом отсутствуют признаки васкулопатии или иммунокомплексного поражения сосудов.

Клиническая картина

Началу заболевания могут предшествовать инсоляция, работа с химикатами и другие факторы.

Могут возникать поражения опорно-двигательного аппарата и мягких тканей, а также других органов и систем.

Поражение опорно-двигательного аппарата и мягких тканей

Поражение мышц

Это главный клинический признак заболевания, проявляющийся симметричной слабостью проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей, а также мышц, участвующих в сгибании шеи. Больные испытывают затруднения при подъеме с низкого стула, при посадке в транспорт, при умывании и причесывании. Наблюдают также неуклюжую ковыляющую походку и эпизоды неожиданных падений. Больной не может встать с кровати без посторонней помощи, оторвать голову от подушки. В начале заболевания может возникать отек мышц.

Мышечные атрофии развиваются только у больных, длительно страдающих дерматомиозитом (полимиозитом) и не получающих адекватную терапию. Также, характерно поражение мышц глотки, гортани и верхней трети пищевода, что проявляется дисфонией и дисфагией.

Поражение кожи

Характерный признак дерматомиозита. Часто предшествует развитию мышечной слабости. К симптомам поражения кожи относят «гелиотропную» сыпь, папулы Готтрона и др.

«Гелиотропная» сыпь - эритема с фиолетовым оттенком, локализуемая на верхних веках и нередко сочетающаяся с отеком (наиболее специфический признак поражения кожи). Папулы Готтрона – чешуйчатые эритематозные высыпания над пястно-фаланговыми и проксимальными межфаланговыми суставами или над разгибательными поверхностями локтевых и коленных суставов (наиболее частый тип поражения кожи при дерматомиозите). Другие поражения кожи: шелушение и трещины кожи на кончиках пальцев рук («рука механика»), околоногтевая эритема, гипертрофия кутикулы, фотодерматит, инфаркты околоногтевого ложа, петехии, сетчатое ливедо, телеангиэктазии, кожный зуд и панникулит (редко). Феномен Рейно чаще возникает при сочетании дерматомиозита (полимиозита) с ССД.

Кальциноз мягких тканей

Наиболее часто наблюдают при ювенильном дерматомиозите или в поздних стадиях дерматомиозита (полимиозита). Кальцинаты, как правило, расположены подкожно вокруг мышечных волокон, в зонах микротравматизации над локтевыми и коленными суставами, на сгибательных поверхностях пальцев рук и ягодицах.

Поражение суставов

Это нечастый клинический признак при ИВМ. Возможно переходящее двустороннее симметричное поражение мелких суставов кистей, лучезапястных, реже – локтевых и коленных суставов.

Поражение других органов и систем

Поражение органов дыхания

Это наиболее частое органное поражение, которое отмечают в 80% случаев. При дерматомиозите (полимиозите) могут возникать поражения межреберных мышц и диафрагмы, пневмония, фиброзирующий альвеолит.

Поражение межреберных мышц и диафрагмы возникает у подавляющего большинства больных, что приводит к экспираторной одышке и развитию дыхательной недостаточности по рестриктивному типу (40% случаев). Пневмония – наиболее частая форма поражения легких (возникает в 30-55% случаев). Главную роль в ее развитии играет аспирация пищи, связанная с поражением мышц глотки и

верхней трети пищевода. Частота аспирационного синдрома достигает 30%. Фиброзирующий альвеолит – наиболее тяжелый вариант поражения легких, его частота составляет 10-30%. Для него характерны остро возникающий непродуктивный кашель, одышка в покое, лихорадка. На рентгенограммах выявляются множественные мелкоочаговые затемнения и сетчатую деформацию легочного рисунка.

Поражение сердца.

В большинстве случаев протекает бессимптомно. Иногда при специальном обследовании выявляют нарушение ритма и проводимости (тахикардия, аритмия). Редко могут возникать миокардит и застойная сердечная недостаточность.

Поражения ЖКТ.

Наиболее часто возникают дисфагия и назальная регургитация жидкой пищи, которые обусловлены поражением мышц глотки. Реже возникают рефлюкс-эзофагит, запор и диарея.

Поражение почек.

Возникает крайне редко. Возможна протеинурия, обусловленная мембранозным гломерулонефритом. Описаны единичные случаи острой почечной недостаточности вследствие массивной миоглобинурии.

Лабораторные исследования

Виды специфических антител, выявляемых при дерматомиозите (полимиозите)

Различают миозитспецифические и миозитассоциированные антитела.

Клинико-иммунологические ассоциации идиопатических воспалительных миопатий (серологическая классификация)

Антитела	Клинические ассоциации
Миозитспецифические антитела	
Антисинтетазные антитела	
Анти-Jo-1	Острый тяжелый полимиозит, фиброзирующий альвеолит
Анти-PL-7	Лихорадка (50-70%)
Анти-PL-12	Симметричный неэрозивный артрит (57-100%)
Анти-OJ	Феномен Рейно (60%)
Анти-EJ	«Рука механика» (20-70%)
Анти-KS	Клинические особенности: неполный «ответ» на ГК, частые обострения на фоне снижения дозы ГК
Антитела к частицам сигнального распознавания	Тяжелый полимиозит, поражение сердца, плохой «ответ» на ГК, высокая смертность

Анти-Mi-2	Классический дерматомиозит, яркие типичные кожные изменения, хороший ответ на ГК
Анти-MAS	Полимиозит, развившийся после алкогольного рабдомиолиза
Анти-Fer	Миозит (малоизучен, обнаруживают менее, чем у 1%)
Анти-KJ	Полимиозит, интерстициальные заболевания легких и феномен Рейно
Миозитассоциированные антитела	
Анти-PM-Scl	Перекрестный синдром полимиозит/ССД
Анти-Ku	
Анти-U2-RNP	
Анти-U1-RNP	Перекрестные синдромы полимиозита (в том числе в рамках СЗСТ)
Анти- U3-RNP	
Анти-Ro/SS-A	Клиническая картина дерматомиозита (полимиозита) при СКВ и синдроме Шегрена
Анти-La/SS-B	
Анти-Smith	Ассоциация с СКВ

Антисинтетазный синдром

Это один из наиболее тяжелых вариантов дерматомиозита (полимиозита), связанный с образованием антител к аминоксил-тРНК-синтетазам. Тяжесть состояния больных в первую очередь обусловлена тяжелым поражением легких по типу фиброзирующего альвеолита. Кроме того, характерны следующие признаки: острое начало, лихорадка, полимиозит, симметричный незрозивный артрит или артралгии, феномен Рейно, поражение кожи кончиков пальцев рук по типу «руки механика», дисфагия, кальциноз мягких тканей, склеродактилия; при специальном иммунологическом исследовании выявляют анти-Jo-1, реже – другие антисинтетазные антитела.

Общий анализ крови.

Изменения носят неспецифичный характер: увеличение СОЭ (преимущественно при развитии системных проявлений),

Биохимический анализ крови

У большинства (95%) больных в различные периоды болезни выявляют увеличение уровня КФК (самый специфический биохимический показатель), миоглобина, АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназы, являющихся при дерматомиозите (полимиозите) биохимическим маркером повреждения скелетной мускулатуры.

Иммунологические исследования

АНФ выявляют у 50-90% больных, однако это не имеет диагностического значения из-за низкой специфичности. При наличии

очень высоких титров вероятен «перекрестный» синдром с другими системными заболеваниями соединительной ткани.

Инструментальные исследования

С диагностической целью выполняют игольчатую ЭМГ, рентгенологическое исследование легких, МРТ, холтеровское мониторирование ЭКГ, биопсию мышц.

Игольчатая электромиография

При игольчатой ЭМГ выявляют уменьшение амплитуды и длительности потенциалов действия мышечных волокон, полифазию, псевдополифазию, спонтанную электрическую активность мышечных волокон (потенциалы фибрилляций и положительные острые волны).

Рентгенологическое исследование легких показано всем больным для оценки поражения легких. К более чувствительным методам относят рентгеновскую КТ высокого разрешения.

Магнитно-резонансная томография

В последние годы широкое распространение получила МРТ мышечной ткани, которая позволяет провести раннюю диагностику заболевания благодаря выявлению отека мышечной ткани.

МРТ обладает большей чувствительностью в диагностике мышечного воспаления по сравнению с УЗИ и КТ. Кроме того, МРТ позволяет выбрать более точное место для выполнения диагностической биопсии, а также выявить признаки мышечного воспаления у больных с нормальной активностью КФК, нормальными результатами игольчатой ЭМГ и мышечной биопсии.

Мышечная биопсия

Мышечная биопсия – «золотой» стандарт диагностики ИВМ. Ее необходимо выполнять даже при наличии характерных клинических, лабораторных и инструментальных признаков заболевания.

При полимиозите выявляют инфильтрацию мононуклеарными клетками (в основном лимфоцитами), некроз и регенерацию мышечных волокон. При дерматомиозите определяют мононуклеарную инфильтрацию в основном вокруг фасций и кровеносных сосудов, выявляют признаки васкулопатии (тромбоз капилляров, отек, гиперплазию, вакуолизацию и дегенерацию клеток эндотелия).

В поздних стадиях дерматомиозита (полимиозита) обнаруживают атрофию мышечных фибрилл, их замещение жировой тканью, фиброз.

Диагностические критерии

1. Поражение кожи: гелиотропная сыпь (пурпурно-красные эритематозные высыпания на веках); признак Готтрона (пурпурно-красная шелушащаяся атрофическая эритема или пятна на разгибательной поверхности кистей и над суставами); эритема на разгибательной поверхности конечностей над локтевыми и коленными суставами.

2. Симметричная проксимальная мышечная слабость (верхние и нижние конечности и туловище).
3. Повышение активности КФК в сыворотке крови.
4. Боли в мышцах при пальпации или миалгии.
5. Миогенные изменения при ЭМГ (короткие полифазные потенциалы моторных единиц со спонтанными потенциалами фибрилляции).
6. Обнаружение антител Jo-1 (антител к гистидил тРНК синтетазе).
7. Недеструктивный артрит или артралгии.
8. Признаки системного воспаления (лихорадка более 37⁰С, повышение концентрации СРБ или увеличение СОЭ более 20 мм/ч).
9. Морфологические изменения, соответствующие воспалительному миозиту (воспалительные инфильтраты в скелетных мышцах с дегенерацией или некрозом мышечных волокон, активный фагоцитоз или признаки активной регенерации)

Диагноз дерматомиозита устанавливают при наличии, по крайней мере, одного типа поражения кожи и не менее 4 других признаков (пункты 2-9). Диагноз полимиозита устанавливают при наличии не менее 4 признаков (пункты 2-9).

Лечение

Цели лечения

Выделяют несколько целей лечения: 1)улучшение и сохранение качества жизни; 2)достижение клинико-лабораторной ремиссии; 3)лечение и профилактика осложнений.

Медикаментозное лечение

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды составляют основу лечения ИВМ. Раннее начало лечения (в течение первых трех месяцев от начала симптомов) обуславливает более благоприятный прогноз.

Принципы лечения глюкокортикоидами: а)как можно более раннее начало; б)большая начальная доза; в)длительность приема начальной дозы не менее 2-3 мес; г)медленный темп снижения дозы; д)адекватная поддерживающая доза.

В зависимости от тяжести заболевания начальная доза глюкокортикоидов (в пересчете на преднизолон) составляет 1,0-2,0 мг/кг в сутки, которую следует принимать в 3 приема в течение дня. Улучшение состояния больных дерматомиозитом (полимиозитом) развивается медленно (в среднем за 1-3 мес). При отсутствии положительной динамики в течение 4 нед следует увеличить дозу глюкокортикоидов.

После достижения эффекта (нормализация мышечной силы и КФК) дозу глюкокортикоидов постепенно снижают до поддерживающей, каждый месяц примерно на ¼ от суммарной. Снижать дозу

глюкокортикоидов необходимо под строгим клиническим и лабораторным контролем. При обострении заболевания следует увеличить дозу препарата до нормализации клинических и лабораторных показателей.

Поддерживающая доза глюкокортикоидов (в пересчете на преднизолон) составляет менее 10 мг/сут. Эту дозу рекомендуется принимать в течение 3-6 месяцев.

Другие препараты

При наличии факторов риска неблагоприятного прогноза (позднее назначение глюкокортикоидной терапии, тяжелая мышечная слабость, наличие дисфагии), недостаточной эффективности глюкокортикоидов составляет, а также при невозможности назначить адекватную дозу глюкокортикоидов используют другие мероприятия иммунодепрессивного действия (цитостатики, плазмаферез, генно-инженерные биологические препараты).

Метотрексат. Доза метотрексата варьирует от 7,5 до 25 мг/нед. При плохой переносимости перорального приема препарата (особенно его высоких доз) целесообразно его вводить парантерально. Азатиоприн в дозе 2-3 мг/кг в сутки (100-200 мг/сут) уступает метотрексату по эффективности и скорости наступления эффекта (в среднем через 6 мес), особенно у пациентов с антисинтезным синдромом. Циклофосфамид является препаратом выбора при развитии интерстициальных заболеваний легких и при этом доза циклофосфамида составляет в среднем 1-2 мг/кг в сутки. Хлорамбуцил (например, хлорбутин). Назначается хлорбутин (2-4 мг/сут) в комбинации с азатиоприном при резистентности к глюкокортикоидам, метотрексату и азатиоприну.

Плазмаферез следует проводить главным образом больным с тяжелым, резистентным к другим методам лечения дерматомиозитом (полимиозитом) в сочетании с глюкокортикоидами и цитотоксическими препаратами.

Генно-инженерные биологические препараты

В последние годы для лечения ИВМ применяют ингибиторы ФНО- α и анти-В-клеточный препарат (ритуксимаб) по стандартной схеме.

Хирургическое лечение

Включает оперативное удаление опухоли у больных паранеопластическим полимиозитом/дерматомиозитом.

Прогноз

До открытия глюкокортикоидов смертность составляла 30-50%. Внедрение в клиническую практику глюкокортикоидов значительно увеличило выживаемость больных дерматомиозитом (полимиозитом), которая в целом по группе (за исключением больных полимиозитом на

фоне злокачественных новообразований) составляет 90% через 5 лет после постановки диагноза.

К факторам риска неблагоприятного прогноза при дерматомиозите (полимиозите) относят пожилой возраст, поздно поставленный диагноз, неадекватную терапию в начале болезни, тяжелое течение полимиозита зависит от своевременности выявления опухоли и эффективности ее лечения.

Другие формы идиопатических воспалительных миопатий

Миозит с «включениями»

Частота этой формы миозита в общей популяции больных с ИВМ составляет от 15 до 28%.

Клинические особенности: 1)пожилой возраст больных (средний возраст составляет 60 лет); 2)заболевание чаще возникает у мужчин, чем у женщин (соотношение 2:1); 3)очень медленное развитие мышечной слабости и атрофии с вовлечением не только проксимальных, но и дистальных групп мышц; 4)асимметричность поражения; 5)нормальное или умеренное увеличение КФК; 6)редкая ассоциация с системными заболеваниями соединительной ткани и злокачественными новообразованиями; 7)отсутствие миозитспецифических и других аутоантител; 8)резистентность к глюкокортикоидам и другим методам фармакотерапии ИВМ.

Миозит, ассоциирующийся с системными заболеваниями соединительной ткани

Проксимальная мышечная слабость—частое клиническое проявление системных заболеваний соединительной ткани, признаки которых обнаруживают примерно у 20% пациентов с ИВМ. Симптомы миопатии могут превалировать в клинической картине при ССД, СКВ, РА, синдроме Шегрена и системных васкулитах.

В целом для перекрестных синдромов характерны высокая частота феномена Рейно и полиартрита, высокие титры АНФ (при отсутствии миозитспецифических аутоантител), «хороший ответ» на глюкокортикоиды. У больных полимиозитом/ССД в сыворотке крови выявляют антитела РМ/Sc1. Увеличение КФК при перекрестных синдромах выражено в такой же степени, как и при идиопатическом дерматомиозите (полимиозите), а гистологические изменения в мышцах неотличимы от тех, которые наблюдают при идиопатических формах заболевания.

Миозит при злокачественных новообразованиях

Миозит, ассоциирующийся с опухолями, составляет примерно 20% от всех случаев ИВМ. На фоне злокачественных новообразований чаще возникает дерматомиозит, а не полимиозит. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:1. Опухоли могут возникать до появления признаков ИВМ, одновременно с ними или после.

Частота злокачественных новообразований при дерматомиозите (полимиозите) в 12 раз выше, чем в популяции. К наиболее часто возникающим злокачественным новообразованиям относят рак яичника и носоглоточный рак. У больных, у которых подозревают развитие паранеопластического миозита, следует проводить обследование, направленное на выявление возможной локализации опухоли. В качестве скрининга опухолевого процесса определяют простатспецифический антиген (PSA), СА-125, СА-19-9, СА-15.3, СЕА, альфа-фетопротеин.

Системные васкулиты

Определение

Системные васкулиты (СВ)–группа болезней, при которых ишемия и некроз тканей возникают вследствие воспаления кровеносных сосудов первичного характера по отношению к основному заболеванию.

Код по МКБ-10

Большинство СВ входят в группу XIII (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани) и отнесено к подгруппам M30 и M31. Пурпура Шенлейна-Геноха (геморрагический васкулит) имеет шифр D69.0, болезнь Бехчета–M35.2, криоглобуленемия–D89.1, облитерирующий тромбангиит (болезнь Бергера) – 173.1.

Эпидемиология

Распространенность СВ колеблется от 0,4 до 14 и более случаев на 100 000 населения. Эти заболевания относят к числу сравнительно редких, однако в последние годы отмечена тенденция к увеличению их распространенности.

СВ чаще возникают у мужчин, могут развиваться в любом возрасте, но преимущественно в 30-50 лет, за исключением геморрагического васкулита и болезни Кавасаки, для которых характерно преобладание больных детского и юношеского возраста.

Классификация

Согласно существующим классификациям, СВ подразделяются в зависимости от калибра пораженных сосудов.

Преимущественное поражение сосудов мелкого калибра: 1)пурпура Шенлейна-Геноха (геморрагический васкулит); 2)эссенциальный криоглобулинемический васкулит; 3)микроскопический полиангиит (полиартериит). *Преимущественное поражение сосудов мелкого и среднего калибра:* 1)гранулематоз Вегенера; 2)синдром Чарджа-Стросса. *Преимущественное поражение сосудов среднего калибра:* 1)узелковый полиартериит; 2)болезнь Кавасаки. *Преимущественное поражение сосудов крупного калибра:* 1)гигантоклеточный (височный) артериит; 2)артериит Такаясу.

Смешанные состояния (поражение сосудов мелкого, среднего и крупного калибра): 1)ББ (болезнь Бехчета); 2)облитерирующий тромбангиит.

Отдельной формой СВ является ревматическая полимиалгия. Это патология условно относится к системным васкулитам.

Этиология

Этиология большинства первичных системных васкулитов неизвестна. Наиболее доказана взаимосвязь возникновения узелкового полиартериита с инфицированием вирусом гепатита В, а эссенциального криоглобуленемического васкулита – вирусом гепатита С.

Патогенез

При СВ в развитии повреждения сосудов, ишемических нарушений и формировании гранул одновременно участвует несколько патогенетических механизмов. Определенную роль отводят образованию иммунных комплексов (геморрагический васкулит, криоглобуленемический васкулит, узелковый полиартериит, ассоциированный с инфицированием вирусом гепатита В, синдром Чарджа-Стросса), орагноспецифическим аутоантителам (антитела к эндотелию образуются при болезни Кавасаки), активации клеточного иммунитета, дисбалансу цитокиновой сети (гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу, гранулематоз Вегенера, синдром Чарджа-Стросса и др.) и дисфункции эндотелия.

Участие В-клеток в патогенезе СВ связано не только с синтезом ими аутоантител, вызывающих деструкцию тканей, но и с продукцией ФНО- α и ИЛ-6, представлением антигена Т-клеткам, формированием гранулемы и поддержанием «иммунологической памяти» к аутоантигенам.

При отдельных формах СВ превалируют нарушения реологии кровотока (криоглобулинемический васкулит), продукция повреждающих субстанций клетками воспалительного инфильтрата (эозинофилы – синдром Чарджа-Стросса; нейтрофилы – гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит). Под воздействием провоспалительных цитокинов и факторов роста возникает гиперплазия интимы сосуда с облитерацией его просвета (гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу).

Важным лабораторным и патогенетическим маркером СВ с поражением мелких сосудов являются АНЦА. При этом, АНЦА - это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь протеиназой-3 и миелопероксидазой, реже с другими цитоплазматическими нейтрофильными ферментами. Наиболее часто АНЦА обнаруживается (в 80-90% случаев) при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите и синдроме Чарджа-Стросса. Поэтому эти виды СВ называются АНЦА-ассоциированные васкулиты.

Клиническая картина

Клиническая картина СВ отличается разнообразием. Основные клинические синдромы этих болезней представлены ниже.

1) Конституциональные синдромы (лихорадка, похудение, артралгии, миалгии) характерны для всех форм васкулитов.

2) Недеструктивный олигоартрит возникает при узелковом полиартериите, гранулематозе Вегенера, синдроме Чарджа-Стросса, пурпуре Шенлейна-Геноха.

3) Поражение кожи и слизистых оболочек (ливедо, дигитальные инфаркты, язвы, узелки) развивается при узелковом полиартериите, синдроме Чарджа-Стросса, гранулематозе Вегенера.

4) Пальпируемая пурпура возникает при любой форме васкулита, за исключением гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу.

5) Узловатая эритема и язвы полости рта и половых органов характерны для ББ.

6) Множественный мононеврит – наблюдается при узелковом полиартериите, криоглобулинемическом васкулите, гранулематозе Вегенера, синдроме Чарджа-Стросса и облитерирующем тромбангите.

7) Ишемическое поражение почек возникает при узелковом полиартериите, артериите Такаясу.

8) Гломерулонефрит характерен для микроскопического полиангиита, гранулематоза Вегенера, криоглобулинемического васкулита, синдрома Чарджа-Стросса, пурпуры Шенлейна-Геноха.

9) Поражение ЛОР-органов развивается при гранулематозе Вегенера, реже при микроскопическом полиангиите и синдроме Чарджа-Стросса.

10) Поражение легких встречается при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите и синдроме Чарджа-Стросса, реже при артериите Такаясу и ББ.

11) Бронхиальная астма и аллергический ринит характерны для синдрома Чарджа-Стросса.

Диагностика

Общие подходы

Диагностика СВ основана на детальном клиническом обследовании, позволяющем уточнить характер поражения внутренних органов и исключить другие заболевания; оценке клинико-лабораторной активности, фазы и течения заболевания, степени повреждения органов и систем; выполнении необходимых для подтверждения диагноза инструментальных, морфологических и лабораторных исследований; наличии у больного определенных классификационных критериев.

Американской коллегией ревматологов в 1990г. разработаны классификационные критерии семи форм СВ.

Классификационные критерии узелкового полиартериита:

1) потеря массы тела после начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания; 2) сетчатое ливедо – пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище; 3) боль в яичках или их болезненность при пальпации, не связанные с инфекцией, травмой и т.д.; 4) миалгии, слабость или болезненность при пальпации в мышцах нижних конечностей; 5) развитие мононейропатии, множественной мононейропатии или полинейропатии; 6) развитие АГ с уровнем ДАД более 90 мм рт. ст. 7) повышение мочевины или креатинина крови, не связанное с дегидратацией или нарушением выделения мочи; 8) инфицирование вирусом гепатита В (наличие HBsAg или антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови); 9) диагностируемые при ангиографии артериографические изменения (аневризмы или окклюзии висцеральных артерий), не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями; 10) диагностируемые при биопсии гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов в стенке артерий.

Наличие трех любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%.

Классификационные критерии гранулематоза Вегенера:

1) воспаление носа, язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа; 2) изменения в легких при рентгенологическом исследовании (узелки, инфильтраты или полости); 3) микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи; 4) гранулематозное воспаление в стенке артерий или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве, определяемое при биопсии.

Наличие у больного двух любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.

Классификационные критерии синдрома Чарджа-Стросса:

1) астма (затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе); 2) эозинофилия >10%; 3) аллергия в анамнезе: сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная), за исключением лекарственной; 4) мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок; 5) мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании; 6) синусит (боли или рентгенологические изменения в области околоносовых пазух); 7) скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве, определяемое при биопсии.

Наличие у больного двух любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%.

Классификационные критерии геморрагического васкулита (пурпуры Шенлейна-Геноха): 1) пальпируемая пурпура (слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией); 2) возраст моложе 20 лет в начале болезни; 3) диффузные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, или ишемия кишечника (может возникнуть кишечное кровотечение); 4) гистологическое изменение в виде гранулоцитарной инфильтрации стенок артериол и венул, определяемой с помощью биопсии.

Наличие у больного двух любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 87,1% и специфичностью 87,7%.

Классификационные критерии гигантоклеточного артериита: 1) развитие симптомов заболевания у лиц старше 50 лет; 2) возникновение ранее не отмечавшихся головных болей или изменение их характера и/или локализации; 3) болезненность при пальпации или уменьшение пульсации височных артерий, не связанные с атеросклерозом артерий шеи; 4) увеличение СОЭ > 50 мм/ч; 5) васкулит с преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными гигантскими клетками, определяемый при биопсии стенки артерии.

Наличие трех любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 93,5% и специфичностью 91,2%.

Классификационные критерии артериита Такаюсу: 1) начало заболевания в возрасте моложе 40 лет; 2) перемежающаяся хромота нижних конечностей; 3) снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях; 4) разница систологического АД более 10 мм рт. ст. при его измерении на обеих плечевых артериях; 5) наличие шума при аускультации над обеими подключичными артериями или брюшной аортой; 6) изменения при ангиографии: сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, не связанное с атеросклерозом.

Наличие трех любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8%.

При СВ для подтверждения диагноза, кроме наличия характерных клинических признаков, как правило, необходимо провести инструментальную, лабораторную диагностику и морфологическое исследование.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ. Характерный лабораторный признак синдрома Чарджа-Стросса – эозинофилия (более $1,0 \times 10^9/\text{л}$), наблюдаемая в любой стадии заболевания у 97% больных.

Биохимический анализ крови: повышение уровня СРБ, коррелирующее с активностью заболевания. Измерение концентрации

креатинина, активности ферментов печени и других биохимических показателей неспецифично и зависит от преобладающего поражения тех или иных органов и степени нарушения их функций.

Общий анализ мочи, функциональные пробы почек используют для диагностики патологии и функций почек.

Бактериологическое исследование крови и бронхоальвеолярной лаваж проводят для исключения инфекции.

Серологическое исследование осуществляют, чтобы определить наличие маркеров вируса гепатита В и С, ВИЧ (при подозрении на узелковый полиартериит и криоглобулинемический васкулит), а также проводят серологические тесты на сифилис.

Иммунологическое исследование: 1)определение АНФ, РФ проводят для исключения системного ревматического заболевания; 2)определение АНЦА используют для подтверждения таких форм СВ, как гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит и синдром Чарджа-Стросса; 3)обнаружение криоглобулинов служит для подтверждения диагноза криоглобулинемического васкулита; 4)исследование на антитела к фосфолипидам проводят, чтобы исключить первичный антифосфолипидный синдром; 5)определение аБМК служит для исключения синдрома Гудспачера (для других СВ не характерно обнаружение данных аутоантител); 6)исследование концентрации компонентов комплемента: ее снижение свидетельствует о криоглобулинемическом васкулите.

Инструментальное исследование

Ангиография. При узелковом полиартериите ее проводят, если невозможно провести биопсию. При артериите Такаясу, ББ и облитерирующем тромбангите ангиография имеет важное значение, поскольку она помогает, как подтвердить диагноз, так и оценить динамику и распространение воспалительного процесса.

Ультразвуковая доплерография позволяет оценить распространение воспалительного процесса, его активность, прогноз болезни при артериите Такаясу, облитерирующем тромбангите, болезнях Кавасаки и ББ, а также служит для диагностики легочной гипертензии.

Рентгенографию легких используют для диагностики и дифференциальной диагностики патологии легких при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангите, синдроме Чарджа-Стросса и других васкулитах.

КТ, КТ высокого разрешения, МРТ, КТ- и МРТ-ангиография помогают определить локализацию и характер процесса при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангите, синдроме Чарджа-Стросса, гигантоклеточном артериите, артериите Такаясу, ББ и др.

Морфологическое (гистологическое) исследование

Несмотря на наличие общих патологических процессов, протекающих в сосудах при СВ, каждый из них имеет свои морфологические особенности.

Основные процессы, происходящие в сосудах при СВ:

1)воспалительная инфильтрация стенки сосуда нейтрофилами, моноцитами, эозинофилами, макрофагами, Т-лимфоцитами и др.; 2)разрушение стенки сосуда (разрыв, кровоизлияния, аневризмы); 3)формирование гранулемы; 4)повреждение эндотелия, приводящее к тромбозу; 5)гиперплазия интимы, облитерация просвета сосуда, приводящая к ишемии тканей.

Ткани и органы, из которых берут биопсийный материал: а)часто: кожа, мышцы, височная артерия, почки, верхние дыхательные пути, легкие; б)редко: яичко, прямая кишка, печень, сердце, мозг.

Гистологические признаки узелкового полиартериита

Сегментарный некротизирующий васкулит артерий мелкого и среднего калибра, реже артериол и крайне редко венул. В острой фазе заболевания имеет место воспаление стенки артерии с фибриноидным некрозом ее средней оболочки. В поздних стадиях отмечают полное нарушение нормальной архитектоники сосудистой стенки с замещением ее материалом, напоминающим по свойствам фибрин, и в этих местах наблюдаются формирование аневризм артерий с пристеночным тромбозом.

Гистологические признаки гранулематоза Вегенера

Распространенный некротизирующий процесс в кровеносных сосудах всех уровней с преимущественным поражением средних и мелких артерий. Некроз паренхимы, васкулит и гранулематозное воспаление в легких. Некротизирующие гранулемы образуются в основном в органах, контактирующих с внешней средой (воздухоносные пути, ЖКТ).

Патологические изменения верхних дыхательных путей протекают в виде острого или хронического облитерирующего бронхита и стеноза бронхов с формированием гранулемы, в том числе некротизирующей.

Поражению почек при гранулематозе Вегенера свойственно развитие интеркапиллярного мембранозного, пролиферативно-мембранозного и экстракапиллярного гломерулонефрита с формированием «полулуний».

Гистологические признаки микроскопического полиангиита

Распространенный некротизирующий васкулит сосудов кожи, легких и почек микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры, венулы). В легочной ткани обнаруживают некротизирующий альвеолит с септальными капилляритами, нередко приводящий к развитию легочных кровотечений. Поражение почек в виде фокального

сегментарного некротизирующего гломерулонефрита с развитием формированием «полулуний».

Гистологические признаки синдрома Чарджа-Стросса

Сочетание некротизирующей гранулемы, васкулита с локализацией в мелких и средних сосудах и эозинофильной пневмонии. Возникают обширные эозинофильные инфильтраты с развитием склеротических изменений в легочной ткани и сосудах. У больных, имеющих АНЦА, отмечают развитие некротизирующего гломерулонефрита.

Гистологические признаки геморрагического васкулита

Обнаружение в коже и слизистой оболочке ЖКТ признаков капиллярита с отложением IgA. В почках выраженность этих признаков может быть от минимальной до тяжелого нефрита с «полулуниями».

Гистологические признаки болезни Кавасаки

Наибольшие изменения развиваются в артериях среднего калибра, в первую очередь коронарных. Возникает очаговый панваскулит с формированием аневризм, стенозов и пристеночного тромбоза сосудов. В крупных артериях отмечают моноклеарную инфильтрацию стенок сосуда и образование гранулем. Через 2 месяца от начала заболевания воспаление в артериях среднего калибра приводит к их аневризматическому расширению или стенозу, утолщению интимы сосуда и тромбозу его просвета.

Гистологические признаки гигантоклеточного артериита

При морфологическом исследовании височных (и других) артерий обнаруживают гранулематозный артериит. Отмечают преимущественное поражение средней оболочки артерии и наличие клеточных инфильтратов, содержащих гигантские многоядерные клетки. Часто наблюдают утолщение и фиброз интимы с развитием пристеночного тромбоза.

Гистологические признаки артериита Такаясу

Признаки гранулематозного артериита с преобладанием в инфильтрате моноклеаров, иногда с примесью гигантских многоядерных клеток. Процесс преимущественно локализуется в адвентиции и внутренней части средней оболочки артерий. По мере прогрессирования воспалительных изменений происходят формирование фиброзной гранулемы, разрушение эластических волокон и некроз гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В конечной стадии воспалительного процесса наблюдают фиброз интимы и адвентиции, признаки дегенерации средней оболочки сосуда.

Гистологические признаки облитерирующего тромбангиита

В раннем периоде заболевания или во время его обострений отмечают поражение артерий среднего и мелкого калибра. В них обнаруживают мукоидное набухание адвентиции и интимы, которое нередко сочетается с плазматическим пропитыванием последней, без

фибриноидного некроза стенки артерий. Одна из основных гистологических особенностей болезни – наличие очаговой инфильтрации тромба нейтрофилами с формированием в нем микроабсцессов.

Лечение

Общие принципы лечения

Лечение всегда назначают индивидуально в зависимости от формы СВ и клинических признаков заболевания.

Цели терапии СВ: 1) достижение и поддержание ремиссии; 2) уменьшение риска обострений; 3) предотвращение необратимого поражения жизненно важных органов; 4) уменьшение риска развития побочных эффектов медикаментозной терапии; 5) увеличение продолжительности жизни; 6) излечение (в редких случаях).

Этапы терапии при СВ: а) индукция ремиссии (3-6 мес); б) эскалационная терапия; в) поддержание ремиссии (2-5 лет).

Индукция ремиссии

Основные задачи этого типа – достижение ремиссии, уменьшение риска обострений и предотвращение нарушений функций жизненно важных органов (ЖВО).

К основным группам лекарственных средств, используемым при СВ на этом этапе, относят глюкокортикоиды (ГК) и цитостатики: циклофосфамид (ЦФ), метотрексат (МТ), азатиоприн (АЗ). При ряде форм применяют пульс-терапию (ПТ) ГК и цитостатиками, плазмаферез (ПФ), внутривенный иммуноглобулин (ВИГ), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и противовирусные препараты (ПВП). При непереносимости циклофосфамида и/или метотрексата назначают лефлуномид (ЛФ), микофенолата мофетил (ММ) и генно-инженерные биологические препараты: ингибиторы ФНО- α (ИФНО), ритуксимаб (РТ) и др.

Существуют определенные закономерности в назначении и комбинации препаратов в лечении больных СВ (табл. 11-1).

Таблица 11-1. Основные схемы терапии СВ

Нозологическая форма	Этап терапии	
	индукция ремиссии (3-6 мес)	поддержание ремиссии (2-5 лет)
Пурпура Шенлейна-Геноха	ГК, ГК+ЦФ (при поражении почек)	ГК, ГК+АЗ (при поражении почек)
Эссенциальный криоглобулинемический васкулит	ГК+ПФ+ПВП+ЦФ (при тяжелом васкулите), ГК+РТ	ГК+ПВП+РТ
АНЦА-ассоциированные васкулиты а) Локальное поражение без нарушения функций ЖВО	ГК+ЦФ или ГК+МТ	ГК+АЗ или ГК+МТ

б) Генерализованное поражение с нарушением ЖВО	ГК+ЦФ	ГК+ ЦФ или ГК+АЗ
в) Тяжелое поражение с нарушением функций ЖВО	ГК+ПТ+ЦФ+ПФ	ГК+ЦФ
г) Рефрактерное течение*	ГК+РТ или ГК+ММ, или ГК+ЛФ, или ГК+ИФНО	ГК+ЦФ или ГК+АЗ
Болезнь Kawasaki	ВИГ+АСК, ГК	АСК, ГК
Гигантоклеточный (височный) артериит	ГК, ГК+МТ или ГК+АЗ	ГК, ГК+МТ, ГК+АЗ, АСК, статины
Артериит Такаясу	ГК, ПТ, ГК+ЦФ, ГК+МТ, ГК+АЗ	ГК, ГК+АЗ, ГК+МТ, АСК, статины
Облитерирующий тромбангиит	ПТ, ГК+ЦФ+простациклин	ГК+простациклин, АСК, статины

Примечание: *При всех типах СВ.

Глюкокортикоиды

В качестве монотерапии их назначают для индукции ремиссии при гигантоклеточном артериите и артериите Такаясу, а также при отдельных системных некротизирующих васкулитах в отсутствие признаков прогрессирования (синдром Чарджа-Стросса без АНЦА). Глюкокортикоиды применяют для лечения тяжелых форм геморрагического васкулита с поражением ЖКТ и почек.

В начале заболевания преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки (не более 60 мг). Длительность подавляющей терапии составляет 3-4 нед. После достижения эффекта дозу препарата постепенно уменьшают по 5 мг в 2 нед до поддерживающей (10 мг в сутки и менее), принимаемой в течение 3-5 лет. Пульс-терапию ГК (1000 мг метилпреднизолона в течение 3-х дней) применяют для индукции ремиссии при артериите Такаясу, гигантоклеточном артериите Такаясу, гигантоклеточном артериите с поражением глаз, облитерирующем тромбангиите и/или у больных, рефрактерных к стандартной терапии.

Циклофосфамид

Циклофосфамид является препаратом выбора для индукции ремиссии при системных некротизирующих васкулитах (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит, узелковый полиартериит) с генерализованным поражением сосудов и нарушением функций жизненно важных органов (при отсутствии маркеров репликации вируса гепатита В). Этот препарат применяют также при тяжелых формах геморрагического васкулита и синдрома Чарджа-Стросса (АНЦА+) с быстро прогрессирующим поражением сосудов и почек.

На этом этапе терапии циклофосфамид назначают в дозе 2 мг/кг сутки или в виде пульс-терапии (1000-2000 мг/сут внутривенно) 1 раз в месяц. Длительность терапии – до 6 мес.

Метотрексат

Метотрексат в дозе 15 мг/нед (максимально 20-25 мг/нед) в сочетании с ГК применяют для индукции ремиссии при АНЦА-ассоциированных васкулитах без быстро прогрессирующего нефрита и тяжелого поражения легких, а также при рефрактерном течении артериита Такаясу и гигантоклеточного артериита в сочетании с небольшими дозами ГК.

Азатиоприн

Его можно применять для достижения ремиссии (в дозе 2-3 мг/кг массы тела в сутки) при рефрактерном течении гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу, преимущественно в случаях непереносимости метотрексата или циклофосфамида.

Внутривенный иммуноглобулин

Препарат выбора для лечения болезни Кавасаки (позволяет предотвратить развитие осложнений заболевания, в первую очередь поражения коронарных артерий). При других формах СВ его в основном используют при рефрактерном течении заболевания и при наличии противопоказаний к применению цитостатических препаратов.

Плазмаферез

Основное показание – комбинированная терапия при остром, прогрессирующем течении СВ приводящем к развитию быстро прогрессирующего нефрита (уровень креатинина более 500 мкмоль/л) и тяжелого васкулита, включая диффузные альвеолярные геморрагии.

В сочетании с ГК плазмаферез применяют для лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита и узелкового полиартериита, ассоциированного с вирусом гепатита В.

Противовирусные препараты

При наличии маркеров репликации вируса гепатита В или С применяют препараты интерферона α . Однако в связи с высокой частотой побочных эффектов, в последнее время при инфицировании вирусом гепатита В предпочитают назначать ламивудин в дозе 100 мг/сут (длительностью до 6 мес) в сочетании с ГК и плазмаферезом. При инфицировании вирусом гепатита С и криоглобулинемическом васкулите комбинированную терапию дополняют рибавирином.

Эскалационная терапия (при тяжелом течении васкулитов)

При некротизирующих васкулитах тяжелое течение заболевания с нарушением функций жизненно важных органов (креатинин > 500 мкмоль/л, диффузные альвеолярные геморрагии) требует проведения эскалационной терапии. Назначают 7-10 процедур плазмафереза в течение 14 дней (удаление плазмы в объеме 60 мл/кг массы тела с

замещением ее равным объемом 4,5-5% человеческого альбумина) и циклофосфамидом (100 мг/кг массы тела в сутки).

Поддержание ремиссии

Основные задачи этого этапа – достижение стойкой ремиссии, уменьшение риска развития побочных эффектов лекарственной терапии, увеличение продолжительности жизни и, возможно, излечение. После достижения ремиссии длительность поддерживающей терапии составляет не менее 24 мес. У больных с гранулематозом Вегенера или при постоянно высоком уровне АНЦА ее продолжительность увеличивают до 5 лет. Даже при стойкой ремиссии в течение данного периода необходимо дальнейшее наблюдение за больными, а в ряде случаев – продолжение иммуносупрессивной терапии.

Для поддержания ремиссии обычно используют азатиоприн, метотрексат и другие препараты в сочетании с ГК.

Геморрагический васкулит

Определение

Геморрагический васкулит – это IgA-иммунокомплексный васкулит с поражением мелких сосудов (капилляры, вены, артериолы) кожи, кишечника и почек в сочетании с артралгиями или артритом.

Геморрагический васкулит является наиболее часто встречающейся формой системных васкулитов. Данное заболевание может возникать в любом возрасте, но преимущественно болеют дети до 16 лет.

Клинические проявления

В большинстве случаев геморрагический васкулит – доброкачественное заболевание, обычно заканчивающееся спонтанной ремиссией или даже выздоровлением в течение 1-2 нед от момента его начала.

Поражение кожи является самым частым и наиболее важным диагностическим признаком заболевания. В различные периоды болезни оно возникает у всех больных. Клинические признаки кожного синдрома включают симметричную петехиальную сыпь и/или пурпуру (пальпируемая нетромбоцитопеническая пурпура). Вначале высыпания возникают на коже дистальных отделов нижних конечностей, затем постепенно распространяются на бедра и ягодицы. Характерно их усиление после длительного пребывания больного в вертикальном положении. Реже в процесс вовлекаются верхние конечности, живот и спина. Обычно через несколько дней пурпура бледнеет, приобретает бурую окраску и постепенно исчезает. Иногда при хроническом

рецидивирующем течении сохраняются участки гиперпигментации кожи.

Полиартралгии и признаки артрита встречаются в 50-90% случаев и сочетаются с миалгиями и отеком нижних конечностей. Характерны мигрирующие боли в суставах, возникающие одновременно с геморрагическими высыпаниями. Иногда (особенно у детей) артралгии или артрит предшествует поражению кожи. Излюбленная локализация воспалительных изменений—это крупные суставы нижних конечностей, реже локтевые и лучезапястные. Одновременно, как правило, поражается несколько суставов. Длительность суставного синдрома редко превышает одну неделю.

Поражение ЖКТ наблюдают более чем у двух третей больных. Оно приводит к возникновению спастических болей в животе, тошноты, рвоты, редко – к желудочно-кишечному кровотечению.

Частота поражения почек при геморрагическом васкулите колеблется от 10 до 60%. Обычно это поражение развивается после возникновения пурпуры, но иногда может быть первым признаком заболевания. Обычно возникает изолированная микро- или макрогематурия, иногда сочетающаяся с умеренной протеинурией. В большинстве случаев эти изменения проходят бесследно, но у некоторых больных может развиваться гломерулонефрит.

Выраженные клинические симптомы патологии легких при геморрагическом васкулите встречаются редко. Описаны отдельные клинические наблюдения развития легочного кровотечения, а также интерстициальной пневмонии.

Диагностика

Лабораторные нарушения при геморрагическом васкулите неспецифичны. Важный признак, позволяющий заподозрить заболевание, – увеличение концентрации IgA в сыворотке крови. У 30-40% больных обнаруживают РФ. Укорение СОЭ, высокий уровень СРБ в сыворотке крови коррелируют с индексом клинической активности васкулита. Характерно также повышение спонтанной агрегации тромбоцитов.

При эндоскопическом исследовании обнаруживают геморрагический или эрозивный дуоденит, иногда эрозии в желудке, тонкой или толстой кишке, включая прямую кишку. У половины больных возникают эпизоды умеренных кишечных кровотечений, но серьезные геморрагические осложнения развиваются не более чем в 5% случаев.

Данные морфологического исследования аутопсийного материала свидетельствуют о некрозе стенки капилляров с септальными и интраальвеолярными геморрагиями, сочетающимися с депозитами IgA.

Диагноз основывают на классификационных критериях Американской коллегии ревматологов.

Лечение

Базисным (основным) видом лечения является длительное применение антикоагулянтов средних дозах (гепарин 15-20 тыс ЕД в сутки). При тяжелом течении с поражением почек (гематурический гломерулонефрит) доза гепарина увеличивается до 30 тыс ЕД в сутки, а при абдоминальном синдроме и кровохоканье может быть увеличена до 50 тыс ЕД в сутки. Длительность лечения от 2 нед до 1 месяца.

НПВП показаны при наличии поражения суставов (полиартралгии и/или артрит). Эти препараты используются в средних терапевтических дозах с очень хорошим эффектом.

Глюкокортикоиды применяются в случаях развития тяжелых симптомов заболевания (абдоминальный синдром, кровохоканье и др.). При этих состояниях ГК назначаются в средних дозировках. В случае отсутствия эффекта применяют циклофосфамид по стандартной схеме (см. табл. 11-1).

При наличии признаков инфекции показано проведение антибактериальной терапии.

Прогноз

Несмотря на довольно частое рецидивирование заболевания (40%), в целом прогноз при геморрагическом васкулите благоприятный. Пятилетняя выживаемость больных составляет 95%. В течение первых двух лет болезни полное выздоровление наступает у 93,9% детей и 89,2% взрослых. Основной фактор, определяющий неблагоприятный прогноз болезни это рецидивирующее поражение почек.

Гранулематоз Вегенера

Определение

Гранулематоз Вегенера—это гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит с поражением мелких и средних сосудов (капилляры, вены, артериолы, артерии), обычно сочетающийся с некротизирующим гломерулонефритом.

Выделяют локальную форму с изолированным поражением ЛОР-органов и генерализованную – с характерной для нее триадой признаков (патология легких, почек и ЛОР-органов).

Клинические симптомы

В дебюте и развернутой стадии заболевания, как правило, наблюдают общие симптомы воспаления: лихорадку, слабость, похудание, миалгии, артралгии и реже артриты.

Поражение верхних дыхательных путей—самый частый начальный признак заболевания. В развернутой стадии оно возникает почти у всех больных и характеризуется упорным насморком с гнойно-геморрагическим отделяемым и изъязвлением слизистой оболочки носа.

Иногда развиваются перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа и патологические изменения в трахее, придаточных пазухах носа, полости рта и гортани с формированием гранулемы.

Во многих случаях ларинготрахеальная патология протекает бессимптомно, однако у части больных отмечают огрубение голоса, инспираторную одышку, стридор в результате обструкции верхних дыхательных путей. К характерным симптомам болезни относят субглоточный стеноз гортани.

Прогрессирование болезни и вовлечение в патологический процесс легких приводит к лихорадке, часто септического типа, мучительному кашлю, кровохарканью, болям в грудной клетке и одышке.

Поражение почек обычно вызывает протеинурию, гематурию, нарушение их функции. В некоторых случаях наблюдают быстро прогрессирующее течение воспалительного процесса в почках, который при отсутствии лечения в течение полугода от его начала приводит к смерти больного. Даже на фоне адекватной терапии более чем у 40% больных с гранулематозом Вегенера развивается хроническая почечная недостаточность, требующая гемодиализа или пересадки почки.

Среди патологии других органов существенное клиническое и диагностическое значение имеет поражение глаз.

Признаки поражения кожи обнаруживают у 40-50% больных с гранулематозом Вегенера. К этим признакам относят язвы, пальпируемую пурпуру, подкожные узелки, папулы, пузырьки, гангренозную пиодермию и феномен Рейно.

Патологию со стороны костно-мышечной системы относят к числу частых клинических признаков гранулематоза Вегенера. В большинстве случаев наблюдают полимиалгии и полиартралгии, реже - олигоартрит или асимметричный неэрозивный полиартрит мелких и крупных суставов.

Поражение нервной системы имеет место у 22-50% больных. Наиболее характерно развитие множественного мононеврита, реже встречаются дистальную симметричную полинейропатию.

Со стороны ЖКТ могут наблюдаться боли в животе, диарея и кровотечения, связанные с изъязвлением тонкого или толстого кишечника.

Диагностика

В период активности заболевания наблюдают нормохромную анемию, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение СОЭ. В сыворотке крови можно обнаружить РФ. У 80-90% больных обнаруживают цитоплазматические АНЦА или протеиназа-3-АНЦА.

На рентгенограммах легких изменения встречаются почти у всех больных. К этим изменениям относят солитарные или множественные

двусторонние инфильтраты, склонные к распаду и формированию полостей. КТ и КТ высокого разрешения позволяют обнаружить стенозы гортани, трахеи и бронхов, а также утолщение стенки сегментарных, субсегментарных бронхов, межальвеолярных перегородок, ателектазы и признаки поражения периферических легочных артерий.

Постановка диагноза «гранулематоз Венгенера» основана на классификационных критериях АКР. Данные биопсии играют решающую роль в диагностике болезни.

Лечение

Комбинированная терапия ГК и циклофосфамидом – основа лечения гранулематоза Вегенера (см. табл. 11-1).

Узелковый полиартериит

Определение

Узелковый полиартериит – это некротизирующее воспаление средних артерий без гломерулонефрита и без васкулита артериол, капилляров и венул.

До недавнего времени считалось, что при этом заболевании поражается только наружная оболочка (адвентиция) средних артерий и поэтому старое название этой формы СВ – узелковый периартериит. В настоящее время установлено то, что при этой патологии имеет место поражение всех 3-х слоев сосудистой стенки (эндотелия, мышечного слоя и адвентиции), отсюда современное название данной болезни – узелковый полиартериит.

При узелковом полиартериите могут быть поражены любые органы, но наиболее часто изменения затрагивают кожу, суставы, периферические нервы, кишечник и почки.

Клиническая картина

Заболевание обычно начинается постепенно с лихорадки, миалгий, болей в суставах, кожных высыпаний и похудания.

Лихорадка возникает у большинства больных. Для начала заболевания характерно выраженное похудание вплоть до кахексии.

Поражение мышц в виде распространенных миалгий возникают у большинства больных и это связано с воспалением сосудов, кровоснабжающих поперечно-полосатую мускулатуру. Характерным является интенсивные боли в икроножных мышцах, иногда вплоть до обездвиживания.

Патология суставов возникает более чем у половины больных. Чаще всего проявляется моно- или ологодартритом крупных (голеностопных, коленных, плечевых, локтевых и лучезапястных) суставов, редко – полиартритом мелких суставах кистей и стоп.

Поражение кожи отмечают у 25-60% больных. Как правило, возникает сосудистая папулопетехиальная пурпура и сетчатое ливедо, иногда наблюдают буллезные и везикулезные высыпания.

Характерным видом *поражения подкожной клетчатки* являются подкожные узелки, представляющие собой аневризматические утолщения адвентиции артерий. Подкожные узелки встречаются поздних стадиях болезни и считаются специфическим признаком узелкового полиартериита. Но в настоящее время подкожные узелки обнаруживаются очень редко.

Патологию периферической нервной системы в виде полинейропатии диагностируют у 50-70% больных. Полинейропатия является одним из самых частых и ранних признаков заболевания. Особенно характерны асимметричные нарушения чувствительности и двигательных функций в нижних конечностях, связанные с поражением берцовых нервов и их ветвей. Клинически нейропатия вызывает интенсивные боли и парестезии.

Поражение почек возникает у 40-60% больных и наиболее часто проявляется умеренной протеинурией (0,5 - 3 г/сут), микрогематурией и высокими цифрами АД, особенно ДАД. Считается, что в ранних стадиях развитие нефропатии обусловлено васкулитом или инфарктом почки, а в поздних – вторичным поражением клубочков.

Клинические, электрокардиографические и рентгенологические признаки *поражения сердца* наблюдают у 40% больных. К этим признакам относят гипертрофию миокарда левого желудочка, тахикардию, нарушения сердечного ритма.

Поражение пищеварительной системы – весьма характерная и тяжелая форма органной патологии при узелковом полиартериите. Наиболее частые симптомы этого поражения – тошнота и рвота. Боли в животе возникают примерно у трети больных. Их развитие обычно обусловлено ишемией тонкой кишки.

Поражение печени приводит к ее увеличению и изменению печеночных функциональных тестов. Оно может быть связано не только с инфицированием вирусом гепатита В, но и с инфарктом печени или гематомой в результате разрыва внутripеченочных сосудов.

Патология яичек (орхит, эпидидимит) входит в классификационные критерии заболевания. При биопсии признаки воспаления яичек обнаруживают у 80% больных, но клинически их диагностируют редко. Орхит чаще развивается у больных, инфицированных вирусом гепатита В.

Диагностика

Обычно обнаруживают увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение концентрации СРБ, умеренную нормохромную анемию. HBsAg обнаруживают в сыворотках у 7-63% больных. Увеличивается уровень ЦИК. Изредка встречают небольшое

увеличение титров РФ и АНФ, почти у 50% больных обнаруживают аКЛ в низком титре.

Диагностика заболевания основана на классификационных критериях Американской коллегии ревматологов.

Лечение

В целом терапия узелкового полиартериита не отличается от АНЦА-ассоциированных васкулитов. При наличии маркеров репликации вируса гепатита В показано применение плазмафереза, противовирусных препаратов (ламивудин).

На фоне комбинированной терапии ГК и цитостатиками пятилетняя выживаемость составляет 60-80%.

Гигантоклеточный артериит

Определение

Гигантоклеточный артериит – гранулематозный артериит аорты и ее основных ветвей, преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии, с частым поражением височной артерии.

Заболевание обычно возникает у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией. В некоторых изданиях гигантоклеточный артериит называют болезнью Хортона.

Эпидемиология

Заболеваемость около 20 случаев заболевания на 100 тыс. населения старше 50 лет. Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины (соотношение 3:1).

Клиническая картина

В большинстве случаев симптомы болезни появляются постепенно.

К конституциональным признакам заболевания относят лихорадку (субфебрильная и фебрильная), которая нередко в течение длительного времени является единственным симптомом заболевания, проливной пот, общую слабость, анорексию, снижение массы тела (до 10 кг и более в течение нескольких месяцев), депрессию.

Сосудистые расстройства зависят от локализации процесса в артериальном русле. При поражении *височной артерии* возникают постоянная интенсивная двусторонняя головная боль с локализацией в лобной и теменной области, болезненность при касании к коже черепа, набухание, отечность височных артерий и ослабление их пульсации. Головная боль при поражении *затылочной артерии* локализуется в затылочной области.

Патология *верхнечелюстной артерии* приводит к «перемежающейся хромоте» жевательных мышц, беспричинной зубной боли или «перемежающейся хромоте» языка (при локализации процесса

в язычной артерии). Изменения *наружной сонной* артерии приводят к отеку лица, нарушению глотания и слуха.

Воспаление артерий, кровоснабжающих глаза и глазные мышцы, может привести к нарушению зрения, часто необратимому, которое бывает первым симптомом заболевания. Весьма характерны преходящее снижение зрения (*amavrosis fugax*) и диплопия. Развитие слепоты—самое грозное раннее осложнение гигантоклеточного артериита.

Поражение суставов протекает в виде симметричного серонегативного полиартрита (вовлечение преимущественно коленных, лучезапястных и голеностопных суставов, реже проксимальных межфаланговых и плюснефаланговых суставов) или моноолигоартрита.

Ревматическую полимиалгию встречают у 40-60% больных гигантоклеточным артериитом.

Диагностика

Лабораторные исследования

Наиболее важными лабораторными признаками, отражающими системное воспаление, являются выраженное увеличение СОЭ и СРБ. Однако более чувствительный показатель активности – увеличение концентрации СРБ и ИЛ-6 (>6 пг/мл).

Инструментальные исследования

УЗИ с высоким разрешением позволяет выявить воспалительное поражение сосудов. При МРТ можно обнаружить наличие воспалительных изменений в грудном отделе аорты, формирование аневризмы. При рентгенографии и КТ легких обнаруживают аневризмы грудного отдела аорты.

Диагностика гигантоклеточного артериита основана на классификационных критериях Американской коллегии ревматологов. Заболевание нужно заподозрить у всех больных старше 50 лет с выраженными головными болями, нарушением зрения, симптомами ревматической полимиалгии, значительным увеличением СОЭ и анемией. Для подтверждения диагноза целесообразно проведение биопсии височной артерии.

Лечение

Глюкокортикоиды—основной метод лечения при гигантоклеточном артериите. Преднизолон применяют в дозе 40-60 мг/сут до нормализации СОЭ и исчезновения симптомов, но не менее 2 месяцев. Затем снижают дозу по 2,5 мг каждую неделю до достижения 20 мг/сут, затем по 1,25 мг до поддерживающей дозы (2,5-7,5 мг/сут).

При тяжелом течении дозу глюкокортикоидов следует провести пульс-терапию метилпреднизолоном (1000мг) в/в в течение 3-х дней или к лечению добавить метотрексат (15-25 мг/нед).

Длительность терапии определяют индивидуально у каждого больного. Если в течение 6 мес на фоне приема преднизолона в дозе 2,5

мг/сут клинические симптомы заболевания отсутствуют, лечение можно прекратить.

Назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/сут уменьшает риск развития слепоты и cerebrovascularных катастроф.

В целом прогноз для жизни больных с гигантоклеточным артериитом благоприятен. Пятилетняя выживаемость составляет почти 100%. Однако существует серьезная опасность развития различных осложнений заболевания, в первую очередь поражения артерий глаз, приводящих к частичной или полной потере зрения.

Неспецифический аортоартериит (артериит Такаясу)

Определение

Неспецифический аортоартериит (НАА) или артериит Такаясу – гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей, обычно начинающееся в возрасте до 50 лет.

Одно из старых названий болезни – «болезнь отсутствия пульса».

Эпидемиология

Ежегодная заболеваемость НАА составляет в среднем 0,5 случая на 100 тыс. населения. Наиболее подвержены заболеванию женщины молодого и среднего возраста.

Классификация

Различают четыре анатомических типа заболевания. При первом возникают изменения со стороны дуги аорты и отходящих от нее артерий. При этом варианте часто встречаются одновременное поражение левой подключичной и общей сонной артерий. Второй тип заболевания приводит к изолированному поражению грудного отдела аорты и/или ее ветвей. Третий тип болезни сочетается с изменениями в грудном или брюшном отделах аорты. При четвертом типе патологический процесс локализован в основном стволе легочной артерии или ее ветви в сочетании с любым из первых трех вариантов.

Клиническая картина

В ранней стадии заболевания клиническая картина включает неспецифические симптомы, обусловленные системным воспалительным процессом (похудание, слабость, миалгии и артралгии, боли в животе), лихорадка, ускорение СОЭ и анемия.

В развернутой стадии болезни в результате прогрессирующего окклюзионного поражения артерий возникают признаки ишемии отдельных органов и тканей.

Наиболее часто отмечаются слабость, усталость и боли в мышцах предплечья и плеча, носящие преимущественно односторонний характер, их выраженность увеличивается при физической нагрузке.

Приблизительно в 70% случаев выслушивается систолический шум на общих сонных артериях, нередко - брюшной аорте при II и III анатомических типах заболевания.

Один из специфических признаков болезни, как отсутствие пульса или снижение его наполнения и напряжения на одной из рук, а также асимметрию систолического АД на плечевых артериях в этой стадии отмечают только в 15-20% случаев. Боли в шее, головокружение, преходящие моменты нарушения зрения, повышения АД, одышка и сердцебиение возникают всего лишь у 7-15% больных.

В третьей (поздней) стадии болезни в сосудах преобладают признаки фиброза, отмечают стенозы артерий и признаки сосудистой недостаточности. В этот период, по сравнению с ранней и развернутой стадиями заболевания, значительно чаще встречаются симптомы перемежающейся хромоты верхних и нижних конечностей, поражения сердечно-сосудистой системы, головного мозга и легких, боли в грудной клетке и одышка.

Характерным являются боли в мышцах проксимальных отделов рук и снижение силы кисти, возникающие при малейшей физической нагрузке, в покое или во время сна. Иногда боли распространяются на левое плечо, нижнюю челюсть, область шеи и левую половину грудной клетки.

В этой стадии уже у 85-90% больных отмечают отсутствие пульса на лучевой артерии и различия АД, измеряемого на плечевых артериях.

Диагностика

Лабораторные исследования

Обнаруживаются нормохромная анемия, умеренный тромбоцитоз и гипергаммаглобулинемия, увеличение СОЭ и СРБ. В анализах мочи отмечают умеренную протеинурию (до 1 г/сут) и микрогематурию.

Инструментальные исследования

Для подтверждения наличия или отсутствия воспаления в стенках пораженных артериях рекомендуется использовать ангиографию, а в стенке легочной артерии - КТ и МРТ. Большое значение для выявления поражения сосудов, также, имеет ультразвуковая ангиодопплерография.

Диагноз НАА может быть поставлен согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов.

Лечение

Медикаментозное лечение

Основным видом терапии НАА является назначение глюкокортикоидов (преднизолон 1 мг/кг массы тела в сутки, не более 60 мг/сут). Длительность поддерживающей терапии преднизолоном зависит от динамики основных клинических синдромов, острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) и, как правило, составляет не менее 2-5 лет.

При неэффективности преднизолона, дополнительно применяют метотрексат, циклофосфамид и азатиоприн в стандартных дозах, а также

используют ежемесячные курсы пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом продолжительностью не менее 6-9 мес.

Для уменьшения риска тромбообразования в артериях показано назначение ацетилсалициловой кислоты (в дозе 100 мг/сут).

При артериите Такаясу пятнадцатилетняя выживаемость достигает 80-90%. Наиболее частые причины смерти – инсульт (50%) и ИМ (около 25%), реже – разрыв аневризмы аорты (5%).

Болезнь Бехчета

Определение

Болезнь Бехчета – это системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки рта и половых органов, частым вовлечением глаз и других органов, в частности суставов, ЖКТ, нервной системы.

Эпидемиология

Болезнью Бехчета страдают преимущественно молодые люди в возрасте 20-40 лет. Мужчины страдают данным заболеванием чаще, чем женщины, соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 5:1.

Этиология и патогенез

Этиология болезни Бехчета неизвестна. Среди инфекционных антигенов чаще других обсуждают стрептококки (*S. sanguis*, *S. fecalis*, *S. pyogenes*), вирус простого герпеса 1-го типа (HSV – *Herpes Simplex Virus*), вирусы гепатитов А, В, С и Е, *Helicobacter pylori* и др.

Клиническая картина

Язвенное поражение слизистой оболочки рта и гениталий

Наряду с широко распространенным названием «язвенное поражение слизистой оболочки рта» употребляют термины «афтозный стоматит» и «афты ротовой полости».

У большинства больных заболевание начинается с рецидивирующего поражения слизистой оболочки ротовой полости – афтозного стоматита. Афты представляют собой эрозии различной формы, покрытие фибринозным налетом и окруженные гиперемизированным ободком воспаления. Афты обнаруживаются у 100% больных, при этом они могут быть одиночными или множественными, нередко могут предшествовать в течение нескольких лет другим клиническим проявлениям болезни.

Язвы гениталий – второй по частоте признак болезни Бехчета, встречается в 80-90% случаев. Язвы гениталий очень болезненные, более крупные и глубокие, чем язвы, располагающиеся в ротовой полости. Типичная локализация язв у мужчин – мошонка и половой член, у женщин – большие и малые половые губы.

Поражение кожи и тест патергии

Кожная симптоматика возникает у 40-90% пациентов.

Среди кожных проявлений отмечают псевдофолликулит, папулезные или пустулезные высыпания и акнеподобную сыпь, узловатую эритему, буллезный некротизирующий васкулит, пурпуру, гангренозную пиодермию. Тест патергии многие годы рассматривают как признак, свойственный болезни Бехчета. Позитивность этого теста у пациентов с болезнью Бехчета колеблется в пределах 25-75%. Развитие этого феномена – результат неспецифической гиперреактивности, характеризующейся повышенным хемотаксисом нейтрофилов и тучных клеток в область травмы кожи.

Поражение глаз

Поражение глаз – один из самых серьезных симптомов болезни Бехчета, который может привести к полной потере зрения. Частота поражения глаз при данном заболевании колеблется от 45 до 65%.

Глазная симптоматика у пациентов с болезнью Бехчета развивается чаще на 2-4 году болезни, но может быть и первым проявлением болезни, преимущественно у мужчин.

Глазная патология характеризуется, как правило, односторонним поражением передних сегментов глаза (передний увеит), позже вовлекаются стекловидное тело и задние отделы глаза (задний увеит), при этом процесс становится двусторонним. Со временем поражение глаз приобретает хроническое или рецидивирующее течение.

Тяжесть и количество воспалительных рецидивов заднего увеита определяют степень снижения остроты зрения. Одной из главных причин слепоты у пациентов с болезнью Бехчета бывает поражение диска зрительного нерва, его отек, субатрофия (40%) или атрофия (23,4%). Катаракта может быть следствием влияния указанных выше факторов.

Поражение суставов

Частота суставной патологии колеблется в пределах 20-80%. Развивается асимметричный моно- или олигоартрит, чаще коленных и голеностопных суставов.

Другие проявления со стороны опорно-двигательного аппарата при данном заболевании – сакроилиит (частота которого составляет около 10%) и энтезиты.

Поражение желудочно-кишечного тракта

Поражение ЖКТ встречаются при болезни Бехчета относительно редко, но оно может сопровождаться серьезными осложнениями, такими как перфорация кишки и кровотечение. Преимущественной локализацией язвенного процесса бывает тонкая кишка.

Клиническая симптоматика поражения кишечника многообразна: боли в животе, метеоризм, запоры, диарея, кровотечения. Кишечные язвы при болезни Бехчета имеют тенденцию к перфорации.

Поражение нервной системы

Поражение нервной системы – тяжелое проявление болезни Бехчета, развивается у 5-30% больных.

Выделяют два основных типа ЦНС при данном заболевании: а) паренхиматозное повреждение, в основе которого лежит диссеминированный менингоэнцефалит, связанный с васкулитом мелких сосудов; б) непаренхиматозное повреждение мозга, обусловленное тромбозом венозных синусов мозга.

Поражение сосудов

Частота сосудистых проявлений при болезни Бехчета колеблется от 10 до 30%, преобладают артериальные и венозные тромбозы. Наиболее частая локализация глубокого венозного тромбоза – нижние конечности. Артериальные тромбозы характеризуются развитием тромботических окклюзий или образованием аневризм. Типичной локализацией артериальных тромбозов бывают легочные артерии, брюшная аорта.

Венозные и артериальные тромбозы ассоциируются с тяжелым течением болезни и повышенным риском летального исхода у пациентов с болезнью Бехчета.

Поражение легких

Частота поражения легких при болезни Бехчета колеблется от 2 до 18%. Поражение легких у таких больных относят к тяжелым проявлениям заболевания, поскольку при разрыве аневризм легочных сосудов может возникнуть фатальное легочное кровотечение.

Болезнь Бехчета у детей

Среди всех пациентов с болезнью Бехчета приблизительно 2-3% составляют дети в возрасте до 16 лет. Данное заболевание поражает с одинаковой частотой мальчиков и девочек, но у первых прогноз хуже.

Диагностика

Для установления диагноза болезни Бехчета применяются критерии, разработанные Международной группой по изучению болезни Бехчета 1990г.

Диагностические критерии болезни Бехчета представлены в табл. 11-3.

Таблица 11-3. Диагностические критерии болезни Бехчета

Рецидивирующий афтозный стоматит	Малые афты и/или большие афты, обнаруженные врачом или больным, появляющиеся не менее 3 раза в течение года
В сочетании с любыми двумя из перечисленных ниже признаков	
Рецидивирующие язвы	Афтозные или рубцующиеся

гениталий	изъявления, обнаруженные врачом или больным
Поражение глаз	Передний или задний увеит, васкулит сетчатки, выявленный офтальмологом
Поражение кожи	Узловатая эритема, псевдофолликулит или папулопустулезные высыпания, акнеподобные узелки, обнаруженные врачом
Положительный тест патергии	Оценивает врач чрез 24-48 ч

Диагноз болезни Бехчета считают достоверным, если афтозный стоматит сочетается, по крайней мере с двумя из следующих признаков: рецидивирующие язвы гениталий, поражение глаз, поражение кожи или положительный тест патергии.

Лечение

Глюкокортикоиды используются при ББ с целью подавления воспалительного процесса в разных формах – от локальной до в/венной пульс-терапии в зависимости от клинических проявлений.

*Местно ГК (преднизолон 1%, дексаметазон 0,1%) назначаются в виде капель при небольших обострениях переднего увеита 3-6 раз в день (в тяжелых случаях увеита с 24 до 12 раз в сутки). Через несколько дней кратность применения капель уменьшается под контролем состояния глаза. Через 6-8 нед местная терапия должна быть прекращена. *Периокулярные инъекции ГК* назначаются при небольшом обострении заднего увеита, вовлечении стекловидного тела и отека макулы. Данная терапия показана также при тяжелом течении переднего увеита (если нет ответа на ГК в каплях). *Системно ГК* применяются при заднем увеите и панувеите, васкулите сетчатки. Преднизолон назначается в дозе 1-2 мг/кг/день или в виде пульс-терапии (по 1 г метилпреднизолона в/в 3 дня подряд). *Пульс-терапия ГК* используется и при внеглазных проявлениях ББ, таких как нейropsychические, поражения ЖКТ (острый живот, кровотечение), формирование аневризм легочных артерий, асептическом остром менингите и др. В последних случаях ГК сочетают с иммуносупрессивными препаратами: азатиоприн в дозе 50-150 мг в день, хлорбутин/лейкеран чаще в сочетании с ГК, циклофосфамид (ЦФ) 2 мг/кг/сут или в виде пульс-терапии (200-400 мг в недлю).*

В последние годы используются ГИБП: ингибиторы ФНО- α по схеме в течение года и более до достижения полной ремиссии.

Ревматические заболевания и беременность

Поскольку в большинстве случаев РЗ болеют преимущественно женщины, проблема беременности при этих болезнях актуальна. Рассмотрим особенности течения беременности при некоторых РЗ и влияние беременности на клинические проявления, и прогноз этих болезней.

Системная красная волчанка и беременность

Увеличение активности СКВ на фоне беременности наблюдают приблизительно у 50% больных. Обострения заболевания возможны в любом триместре гестации приблизительно с одинаковой вероятностью, а нередко они развиваются непосредственно в послеродовом периоде. Обострения СКВ в период гестации наиболее часто проявляются такими симптомами, как субфебрилитет, выпадение волос, слабость, поражение кожи, суставов и/или почек. Беременность, роды, искусственное прерывание беременности могут совпадать с дебютом СКВ. Вероятность обострения СКВ и её неблагоприятного течения в ходе беременности повышается при наличии поражения почек до зачатия.

Считают, что в случае суточной протеинурии менее 1г, отсутствия изменений осадка мочи, сохранения стабильных функций почек и нормального содержания 3-го компонента комплемента возможно неосложнённое течение заболевания и можно планировать беременность.

При соответствующей адекватной терапии и после завершения беременности болезнь имеет тенденцию к стиханию.

СКВ оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности, её исходы для матери и плода. В последние годы одним из иммунологических признаков неблагоприятного течения и исхода гестации при СКВ считают аФЛ, наличие которых у беременных часто сопровождается привычным невынашиванием беременности. Кроме невынашивания беременности, у беременных с аФЛ чаще развиваются угроза прерывания беременности на ранних сроках, фетоплацентарная недостаточность (приводящая в ряде случаев к формированию синдрома задержки внутриутробного развития плода, его внутриутробной гибели на разных сроках и мертворождению), отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды, хорея беременных, HELLP-синдром, гестоз и др.

Отдельные виды аФЛ могут проникать через плацентарный барьер и их обнаруживают в кровотоке плода. Титр этих антител снижается в течение 3 мес после рождения, исчезают после 6 мес. Именно с попаданием аФЛ через фетоплацентарный барьер в плодную циркуляцию связывают случаи различных тромботических осложнений у новорождённых.

Неонатальная волчанка

Неонатальная волчанка—сравнительно редкий синдром, представляющий собой пассивно переданное аутоиммунное заболевание, которое развивается у младенцев, рождённых матерями с анти-Ro/ SSA и/или анти-La/SSB-антителами.

Эти антитела обнаруживают приблизительно у 35% больных СКВ, а их передачу через плаценту на 16-32 неделях гестации отмечают только у 5% матерей. Переданные новорождённому материнские антитела исчезают в течение первых 6 мес. жизни младенца.

Неонатальная волчанка может проявляться преходящей кожной сыпью, поперечной блокадой сердца, цитопенией, транзиторной печёночной дисфункцией и другими проявлениями.

Наиболее частое проявление неонатальной волчанки — изолированная кожная сыпь. В типичных случаях сыпь появляется в первые недели после рождения, и часто её появление провоцируют инсоляция или ультрафиолетовое облучение по поводу неонатальной желтухи. Часто сыпь представлена ограниченными округлыми или кольцевидными пятнами и бляшками. Кожная сыпь обычно регрессирует в течение 6 мес по мере исчезновения материнских антител, оставляя в отдельных случаях гипопигментацию и не требуя активной лекарственной терапии.

Наиболее серьёзное проявление неонатальной волчанки — врождённая поперечная блокада сердца. Полную поперечную блокаду сердца диагностируют между 18-28 неделями беременности, когда регистрируется брадикардия у плода. 60-70% выживших младенцев с полной поперечной блокадой сердца нуждаются в постоянном искусственном водителе ритма. Для предупреждения прогрессирования блокады сердца у плода матерям в период беременности назначают дексаметазон или бетаметазон. В отличие от преднизолона эти препараты хорошо проникают через плаценту в плодную циркуляцию. Число сердечных сокращений плода, начиная с 18-й недели гестации, следует еженедельно тщательно мониторировать (УЗИ).

Важно определить материнский анти-Ro/La-статус до зачатия или на ранних сроках беременности. У части анти-Ro/La-позитивных матерей без СКВ или другого аутоиммунного поражения во время гестации могут развиваться эти заболевания.

Системная склеродемия и беременность

У больных ССД в период гестации явления диспепсии могут обостряться из-за повышенного абдоминального давления и изменённой моторики пищевода. У женщин со склеродермическим поражением пищевода и частой рвотой при беременности могут произойти разрывы сосудов пищевода с угрожающим жизни кровотечением. При нарушениях дыхательной функции у беременной с ССД необходимо исключение лёгочной гипертензии, которая ассоциируется с риском

материнской смертности (50%) и определяет необходимость ранней диагностики и прерывания беременности.

Почечный криз в период гестации чаще наблюдается у больных с ранней диффузной формой заболевания.

Некоторые симптомы у беременных с ССД могут регрессировать. Во второй половине гестации проявления синдрома Рейно обычно ослабевают из-за вазодилатации, характерной для беременности. Отмечают также положительную динамику поражения кожи. При этом склеродермическое поражение кожи часто нарастает в послеродовом периоде.

В группе женщин с ССД повышается частота рождения младенцев с низкой массой тела, преждевременных родов и самопроизвольных абортов.

Ревматоидный артрит и беременность

Приблизительно в 70-80% случаев беременность у женщин с РА способствует возникновению ремиссии заболевания. Клиническое улучшение отмечают уже в течение I триместра беременности и оно сохраняется на протяжении всего гестационного периода. При этом уменьшаются не только проявления артрита и скованность в суставах, но и другие симптомы заболевания.

Улучшение течения заболевания при беременности связывают с изменениями иммунологического и гормонального статуса в организме беременной. Степень улучшения при РА в течение беременности может быть прямо связана с HLA-несоответствием между матерью плодом: чем более чужеродным для матери окажется HLA плода, тем больше вероятность ремиссии заболевания при гестации.

Отсутствие ремиссии и ухудшение РА в гестационном периоде отмечают у больных тяжёлой формой заболевания с выраженными системными проявлениями болезни.

С окончанием беременности у 90% больных в течение первых 3 мес отмечают обострение РА. Подобную тенденцию изменения активности РА прослеживают и при последующих беременностях пациентки.

Имеются данные о том, что послеродовой период, наступающий после первой беременности, может быть особенно уязвимым для развития РА в течение последующих месяцев.

Причиной осложнённого течения беременности может быть высокая активность РА в период гестации, обусловившая необходимость назначения «агрессивного» лечения, которое, в свою очередь, может оказывать негативное влияние на течение беременности и роды. У женщин с активным РА новорождённые могут иметь низкую массу тела.

Беременность при РА нередко оканчивается срочными родами. Обнаружено небольшое повышение частоты самопроизвольных абортов

у женщин с РА. Неблагоприятные исходы беременности возможны и у больных РА, серо позитивных по аФЛ, антиRO/SSA и антиLa/SSB антителам. Осложнения гестации и родов при этом аналогичны таковым у беременных с СКВ.

При отсутствии активности РА во время беременности срочные неосложнённые роды с рождением здорового доношенного ребенка происходят часто.

Данные о влиянии лактации на течение РА противоречивы. Некоторые авторы полагают, что лактация повышает риск обострения РА из-за увеличения секреции пролактина. Частота обострений выше среди женщин, которые кормят грудью первый раз. Тем не менее, эти сведения сомнительны, поскольку грудное вскармливание начинается непосредственно в послеродовом периоде, когда обычно наступает обострение РА. Согласно результатам некоторых исследований, лактация способствует возникновению и развитию РА. Из-за противоречивости информации вопрос о возможности грудного вскармливания у больных РА не решён.

Полимиозит (дерматомиозит) и беременность

Фертильность у женщин до начала полимиозита или дерматомиозита нормальная и снижается после развития данных заболеваний. Описаны случаи дебюта, полимиозита и дерматомиозита во время беременности. Обострения заболевания на фоне гестации или в послеродовом периоде регистрируют сравнительно часто, и в этих случаях необходимо назначать глюкокортикоидную терапию, адекватную степени активности заболевания.

Имеются сообщения о благоприятных исходах гестации при полимиозите и дерматомиозите для матери и плода. Однако беременность на фоне заболевания и особенно при его обострении в большинстве случаев оканчивалась преждевременными родами, самопроизвольным абортом, мертворождением или неонатальной смертью. По этой причине беременных с полимиозитом и дерматомиозитом относят к группе высокого риска осложнений.

Анкилозирующий спондилит и беременность

При беременности в 60 % случаев активность заболевания остаётся неизменной, а в 20-30% - увеличивается.

При нарастании воспалительных болей в спине при АС в период гестации необходимо исключение механического генеза болей. У больных АС уменьшается объем движений позвоночника, т.к. при беременности изменяются осанка и подвижность позвоночника, отчасти вызванные релаксином и другими гормональными изменениями, которые приводят к расслаблению связочного аппарата.

После родов отмечают обострения АС, не связанные с лактацией и восстановлением менструации. Описаны случаи острого переднего увеита в послеродовом периоде. Существует повышенный

риск развития АС в течение жизни у детей при наличии у матери HLA-B27 антигена.

Псориатический артрит и беременность

Описано некоторое улучшение суставного процесса у больных псориатическим артритом и даже возникновение ремиссии заболевания при развитии беременности. Вместе с тем зарегистрированы послеродовые обострения псориатического артрита у 70% больных. Интересно, что кожные проявления псориаза на фоне беременности обычно не изменяются. Псориатический артрит развивается или обостряется в первые в течение 3 мес после родов.

Системные васкулиты и беременность

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) – наиболее часто описываемый васкулит при беременности. Болезнь часто осложняется при беременности преэклампсией, послеродовыми кровотечениями, тромботическими и геморрагическими инсультами. *Гранулематоз Вегенера* у женщин детородного возраста может впервые выявляться в течение беременности, до или после неё. Наиболее часто заболевание обостряется 1 или 2 триместрах гестации и в послеродовом периоде. Для контроля заболевания используют глюкокортикоиды и азатиоприн. *Узелковый полиартериит* при беременности ассоциируется с высокой смертностью. Отмечают ассоциацию обострений *синдрома Чарджа-Стросса* с наступлением беременности и послеродовым полиартериитом. У женщин с *болезнью Бехчета* увеличен риск тромбозов, обусловленный как самим заболеванием, так и влиянием беременности.

Ведение беременных с ревматическими заболеваниями

Благоприятному течению болезни во время гестации и после родов, а также улучшению исходов беременности для матери и ребёнка способствует соблюдение следующих рекомендаций:

1. Наступление и вынашивание беременности у больных РЗ можно разрешить при ремиссии или минимальной активности болезни, сохраняющихся не менее 6 мес до зачатия, и при отсутствии симптомов функциональной недостаточности любого органа или системы.

2. Диспансерное наблюдение у ревматолога предусматривает осмотр беременной, страдающей РЗ, не реже 1 раза в триместр, а также каждые 3 мес после родов (более часто при активном течении болезни).

3. При наличии АФС или его симптомов у больных РЗ показано проведение повторных исследований содержания аФЛ (как АКЛ, так ВА и а β ₂-ГП1) на этапе планирования беременности и мониторинг их концентрации в крови при наступлении гестации с целью своевременной коррекции терапии.

4. У беременных с анти-RO/SSA и анти-La/SSB антителами необходимо УЗИ плода в динамике и доплерометрия сосудов

пуповины после 18 нед гестации для ранней диагностики нарушений деятельности сердца плода и назначения лекарственной терапии с целью предупреждения их прогрессирования, а также для определения показаний к досрочному родоразрешению.

5. При обострении РЗ терапию усиливают в соответствии со степенью активности болезни, а при наличии показаний госпитализируют больную. Вопрос о прерывании беременности, как и о способе родоразрешения, решают индивидуально.

6. Госпитализацию в родильный дом следует проводить не позднее 37 нед гестации, учитывая повышенную частоту преждевременных родов у беременных с РЗ. Для больных РА госпитализация возможно в более поздние сроки.

7. За беременными должны совместно наблюдать ревматолог, акушер- гинеколог и неонатолог.

Лекарственная терапия беременных с ревматическими заболеваниями

При назначении лекарственной терапии беременным необходимо руководствоваться следующим принципом: спектр применяемых препаратов и их дозировки должны быть необходимыми и достаточными для подавления активности заболевания и обеспечения успешного протекания беременности, родов и послеродового периода, а также лекарственные средства должны минимально воздействовать на эмбрион и плод.

Препараты, допустимые к применению во время беременности

Глюкокортикоиды

Прием малых доз ГК короткого действия (преднизолон <15мг/сут и метилпреднизолон <12мг/сут), относительно безопасен и не сопровождается появлением значительных осложнений у плода и у беременных с РЗ.

ГК длительного действия (дексаметазон, бетаметазон), в отличие от преднизолон, проникают через фетоплацентарный барьер, почти в неизменённом виде, поэтому их назначение нецелесообразно у беременных женщин, страдающих РЗ .

При активации РЗ на фоне гестации увеличивают дозу принимаемого ГК, несмотря на большую вероятность его отрицательных влияний у беременных. Рекомендуются повышать дозу преднизолон до 20-30 мг/сут и метилпреднизолон до 16-24 мг/сут.

Доказательств тератогенного эффекта ГК на плод человека нет.

Нестероидные противовоспалительные средства

Поскольку все НПВП в определённой степени подавляют ЦОГ-2, их следует отменить у больных с нарушениями фертильности, так как ингибирование ЦОГ-2 может влиять на имплантацию эмбриона. Использование НПВП при зачатии или на ранних сроках беременности сопровождается повышением риска самопроизвольного аборта, поэтому

их следует исключать в этот период, кроме низких доз ацетилсалициловой кислоты (150 мг/сут и менее) у беременных с АФС.

Применение НПВП безопасно в конце I и во II триместрах беременности, однако их отменяют в последнем триместре, т.к. они могут быть причиной преждевременного закрытия артериального протока у плода.

НПВП проникают через плаценту, но при этом отсутствует их тератогенный эффект.

Азатиоприн

При использовании азатиоприна отмечен небольшой риск преждевременных родов, низкой массы тела, желтухи и других нарушений у новорождённого, поэтому этот препарат можно назначать во время беременности при необходимости контроля над активностью заболевания.

Внутривенный иммуноглобулин

Внутривенный иммуноглобулин проникает через плаценту после 32 нед гестации. Сообщений о его тератогенном эффекте нет. Препарат применяют для лечения беременных с РЗ, однако описаны случаи развития гемолитической болезни новорождённого.

Аминохинолиновые препараты

Достоверного отрицательного влияния на течение беременности и плод человека нет. При наблюдении за детьми, рождёнными от матерей с СКВ, АФС и другими РЗ, принимавших аминохинолиновые препараты в течение гестации, установлено, что эти лекарственные средства безопасны. Поэтому, аминохинолиновые препараты являются лекарственными средствами выбора лечения беременных, страдающих РЗ.

Антикоагулянты

Антикоагулянты широко используют у беременных с АФС. Прямые антикоагулянты. Гепарин имеет большую молекулярную массу, практически не проникает через плаценту и поэтому не оказывает отрицательного воздействия на плод. Антикоагулянты непрямого действия с небольшой молекулярной массой, напротив, свободно проникают через плаценту. Их назначение в поздние сроки гестации может привести к развитию геморрагических осложнений у плода, а в ранние сроки беременности (особенно в период интенсивного органогеза) может стать причиной появления у новорождённого варфаринового синдрома. По этой причине лечение беременных этими препаратами не проводят до 12 нед гестации. А за 3 нед до родов непрямые антикоагулянты целесообразно заменить на прямые, а в первые часы жизни у ребенка следует исследовать коагулограмму и при необходимости назначить витамин К.

Препараты, которые отменяют при беременности

Циклофосфамид, хлорамбуцил и прочие алкилирующие производные не используют во время беременности, поскольку они приводят к гибели плода и его уродствам: аномалиям скелета, расщеплению неба, порокам развития ЦНС и мочевыделительной системы.

Метотрексат, лефлуномид, микофенолатмофетил, препараты золота – лекарственные средства, при приёме которых повышается риск развития врождённых дефектов плода. Больных следует предупредить о недопустимости использования этих препаратов при зачатии и беременности. Лечение этими лекарственными средствами отменяют не позже чем за 3 мес до зачатия.

Применение пенициллина ассоциировалось со случаями патологических изменений кожных покровов и соединительной ткани у новорождённого, и поэтому этот препарат необходимо отменять во время беременности.

Колхицин не рекомендовано назначать беременным.

Сульфасалазин проникает через плаценту. Препарат, возможно, приводит к развитию ядерной желтухи у новорождённого. Кроме того, сульфасалазин может вызывать олигоспермию и снижать подвижность сперматозоидов. Данные нарушения проходят через 3 мес после отмены препарата. Имеются данные о тератогенном действии препарата (расщепление губы и нёба, гидроцефалия, макроцефалия, дефекты межжелудочковой перегородки и коарктация аорты).

Нет достаточных сведений о безопасности *антител к ФНО-α и других ГИБП* при беременности, поэтому их не назначают беременным и кормящим женщинам.

Применение антиревматических препаратов при грудном вскармливании

Лекарственную терапию после родов у женщин с РЗ надо проводить осторожно, учитывая частое обострение и дебют ряда ревматических болезней в первые 3 мес после родов. А также необходимо учитывать тот факт, что у кормящих матерей это сопряжено с опасностью передачи лекарственного препарата младенцу.

Лекарственные препараты проникают в грудное молоко путём пассивной диффузии или с помощью носителя, достигая концентрации, сопоставимой с таковой в крови. У новорождённых и особенно недоношенных младенцев отмечают повышенный риск накопления большой концентрации лекарства в плазме из-за незрелости их печёночной и почечной систем.

Лекарства, безопасно используемые в течение лактации

При послеродовом обострении с безопасностью применяют глюкокортикоиды, НПВП и парацетамол. При необходимости

иммуносупрессии кормящим матерям можно назначать аминокислотные препараты и сульфасалазин.

Глюкокортикоиды. Учитывая, что дети грудного возраста получают менее 0,1% общей материнской дозы преднизолона, составляющей менее 10% эндогенной кортизоловой продукции у младенца, никаких неблагоприятных эффектов не ожидается, даже при высокой дозе препарата у матери. Небольшое количество, секретируемого в грудное молоко, глюкокортикоида не оказывает неблагоприятного влияния на детей, находящихся на грудном вскармливании.

Нестероидные противовоспалительные препараты. Только малое количество НПВП обнаруживаются в молоке. Не рекомендуют при лактации назначать препараты с длительным периодом полувыведения (например, пироксикам). Большинство НПВП совместимы с грудным вскармливанием. Для уменьшения возможных неблагоприятных реакций следует принимать НПВП во время кормления грудью или сразу после него. Часто предпочтение отдают ибупрофену из-за его низких концентраций в молоке, короткого периода полувыведения и наименьшего побочного действия.

Сульфасалазин.

Сульфасалазин в дозе 1,0-2,5 г/сут не обнаруживается в молоке, либо присутствует в незначительном количестве. Сульфасалазин совместим с грудным кормлением, но необходимо соблюдать осторожность и показан мониторинг грудных детей в отношении неблагоприятных реакций.

Лекарства с потенциальным, но недоказанным риском для грудного вскармливания.

Лечение цитостатиками (азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид и т.д.) и ГИБП (ингибиторы ФНО α и другие) в течение грудного вскармливания не рекомендуется из-за риска иммуносупрессии, снижения эффективности вакцинации, задержки роста и карциногенеза у детей.

Список основной литературы

1. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета. М., 2007.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Рук. для врачей под ред. А.А. Баранова. М.: ВЕДИ, 2007, 308 с.
3. Белов Б.С., Черняк А.В., Сидоренко С.В. и др. Применение бензатина пенициллина для вторичной профилактики ревматизма: проблемы и подходы к их решению. Научно-практическая ревматология, 2000, №2, с. 30-36.
4. Васильева В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчук. М.: Медгиз, 2001, с. 112-132.
5. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. – М.: Медицина, 1993, 268 с.
6. Исаева Б.Г. Вопросы клинической ревматологии. Алматы, 2009, 234с.
7. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медицина, 2003, с. 6-239.
8. Лесняк О.М. Лайм-боррелиоз. Екатеринбург, 1999, 225 с.
9. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. М.: Медицина, 2000.
10. Лоренс Ригг З. Б., Джозеф Мелтон Л.Ш. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. Под ред. Е.А. Лапарского. М: Бинон; Невский проспект, 2000.
11. Мамасаидов А.Т. Внутренние болезни. Ош, 2009, 340 с.
12. Мамасаидов А.Т. Пропедевтика внутренних болезней. Ош, 2009, 208 с.
13. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Сити, 1996, 345 с.
14. Насонов Е.Л. Клиническая иммунология. В кн.: Клиническая лабораторная аналитика под ред. В.В. Меньшикова. М. Лабинформ, 1999, т. 2, с. 197-247.
15. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина И.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999, 616 с.
16. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000, 142 с.
17. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литера, 2004, 379 с.
18. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации, М., 2006.
19. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М., “Медицина”, 1989, с. 59-95.
20. Никишина И.П. Ювенильный идиопатический артрит. Глава в руководстве «Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний» под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтера, 2003, с. 115-127.
21. Ревматология. Национальное руководство под ред. Е.А. Насонова и В.А. Насоновой. М. “Гэотар-Медиа”, 2008.
22. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. М.: Медицина, 2004.
23. Хаким А., Клуни Г., Хак И. Справочник по ревматологии. Пер. с англ. под ред. О.М. Лесняк. М. “Гэотар-Медиа”, 2010, 560с.

ОТДЕЛЕНИЮ РЕВМАТОЛОГИИ ОМОКБ - 10 ЛЕТ (2004-2014 г.г.)

Отделение ревматологии Ошской межобластной клинической больницы (ОМОКБ) в настоящее время является единственным клиническим отделением, которое обеспечивает население южного региона нашей страны высококвалифицированной стационарной медицинской помощью.

Отделение ревматологии было основано 1 июля 2004 года. До организации отделения пациенты ревматологического профиля получали стационарное лечение в кардиологическом отделении, где было отведено 8 коек. В те годы (1976-1984 г. г.) врачом-ревматологом работали Тюлкубаева Бубатима, Жутанов Токтоназар (на сегодняшний день заведует консультативно-диагностическим отделением) основатель отделения ревматологии в ОМОКБ, врач-ревматолог высшей категории Улукахунов Кабыл (1984-2012годы).

В настоящее время отделение ревматологии рассчитано на 20 коек. Заведует отделением к.м.н., доцент, врач-ревматолог высшей категории Сакибаев Кыязбек. Вместе с ним в отделении работают 3 врача-ординатора Оморалиева Чынара, Эшбаева Чынара, Исаков Уланбек и свыше 10 старших и младших сотрудников медицинского персонала.

В основном в отделении лечатся пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани (СКВ, системная склеродермия, дерматомиозиты, болезнь Шегрена и Бехчета, аутоиммунные васкулиты) и опорно-двигательного аппарата, т.е аутоиммунные и дегенеративные воспаления суставов (ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующие и серонегативные спондилоартриты, подагра, реактивные артриты и др.). В лечении пациентов используются современные методы (синхронно интенсивная терапия, антицитокиновая терапия и др.), а также лекарственные препараты, которые прошли клинические испытания (Н: интрасиновиальное введение Ксефокама (Лорноксикам), комплексное лечение остеоартроза хондропротекторами (Артрон комплекс, Дона, Терафлекс-Адванс, Диафлекс и др.).

В настоящее время основной целью отделения ревматологии является расширение возможности использования генно-инженерно-биологических препаратов (Мабтера, Актемра, Ремикейд, Хумера и др) при лечении системных заболеваний соединительной ткани и других ревматических патологий.