

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Кафедра внутренних болезней №2

**ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И
ПРОФИЛАКТИКИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ
И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

МОДУЛЬ 2

ЧАСТЬ 2

Учебно-методическое пособие к практическим занятиям по
внутренней медицине для студентов 5 курса медицинских
факультетов

Запорожье

2019

УДК 616.7-07-08(075.8)
О-75

*Утверждено на заседании Центрального методического Совета ЗГМУ
и рекомендовано для использования в образовательном процессе
(протокол № 3 от «28» февраля 2019 г.)*

Рецензенты:

В. В. Сиволап – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой мультимодальной диагностики и протективности ЗГМУ;

О. В. Крайдашенко – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии ЗГМУ.

Коллектив авторов:

В. А. Визир – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней 2;

В. В. Буряк – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней 2;

С. Г. Шолох – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней 2;

И. В. Заика – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней 2;

В. В. Школовой – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней 2.

О-75 **Основы диагностики, лечения и профилактики заболеваний**
костно-мышечной системы и соединительной ткани. Модуль 2 : Ч. 2
: учебное пособие к практическим занятиям по внутренней
медицине для студентов 5 курса медицинских факультетов / В. А.
Визир, В. В. Буряк, С. Г. Шолох, И. В. Заика, В. В. Школовой. –
Запорожье : ЗГМУ, 2019. – 173 с.

Пособие предназначено для студентов медицинских учреждений высшего образования в качестве помощи в изучении внутренней медицины. Содержит основные вопросы системных заболеваний, предусмотренные учебной программой дисциплины «Внутренняя медицина» по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия».

УДК 616.7-07-08(075.8)

©Коллектив авторов, 2019

©Запорожский государственный медицинский университет, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Тема	стр.
1. Список сокращений	4
2. Ревматоидный артрит. <i>В.В. Буряк</i>	5
3. Системная красная волчанка (СКВ). <i>И.В. Заика</i>	33
4. Системные васкулиты. <i>И.В. Заика</i>	74
5. Системная склеродермия. <i>С.Г. Шолох</i>	110
6. Дерматомиозит и полимиозит. <i>В. В. Школовый</i>	134

Список сокращений

- АД - артериальное давление;
- АН - анальгетическое нефропатия;
- АСА - Анкилозирующий спондилоартрит
- ГКК - глюкокортикоиды;
- ГС - гемосорбция;
- ГД - гемодиализ;
- КТ - компьютерная томография;
- ЛЦР - лигазна цепная реакция;
- МРТ - магнитно - резонансная томография;
- НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты;
- ОА -Остеоартроз
- ОТИН - острый тубуло-интерстициальный нефрит;
- ОПН - острая почечная недостаточность;
- ПЦР - полимеразная цепная реакция;
- ПИФ - прямая иммунофлюоресценция;
- РеА - реактивная артропатия;
- РТ - ретикулярные тельца;
- РФ - Ревматоидные факторы
- СОЭ - скорость оседания эритроцитов;
- ТИН - тубуло-интерстициальный нефрит;
- УЗИ - ультразвуковое исследование;
- ХТИН - хронический тубуло-интерстициальный нефрит;
- ХПН - хроническая почечная недостаточность;
- ЭТ - элементарные тельца;

Тема: РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Количество учебных часов – 3.

I. Актуальность темы.

Ревматоидный артрит (РА) является потенциально инвалидизирующим и достаточно часто встречающимся заболеванием, ассоциирующимся не только с прогрессирующим поражением суставов, но и сопровождающимся вовлечением различных тканей и систем, что создает условия для манифестации полиморбидных состояний. РА способен оказывать непосредственное негативное влияние на смертность в популяции. Вместе с тем, провоспалительная активация, сопряженная с активным РА, ассоциируется с ускорением атеросклероза, формированием дисфункции эндотелия и артериальным ремоделированием, что повышает риск возникновения кардиоваскулярных событий, в том числе и фатальных. Несмотря на существенные достижения современной ревматологии, до сих пор не установлены в полном объеме основные патофизиологические механизмы, в том числе и генетические, формирования и прогрессирования РА, а также не уточнены диагностические критерии возникновения толерантности к ксенобиотическим лекарственным средствам. С другой стороны нет четкого представления об оптимальной продолжительности периода индукции ремиссии и перспективах его пролонгации без поддерживающего применения модифицирующих течение заболевания лекарственных средств. Кроме того, инициальный диагноз РА, в том числе его редко встречающихся форм, особенно труден и ответственен. Все это создает огромные трудности для осуществления адекватного контроля над эволюцией РА в условиях рутинной клинической практики и сохраняет высокую актуальность изучения этой проблемы.

II. Учебные цели занятия.

Иметь представление (α -I):

- Иметь представление об актуальности обсуждаемой темы занятия и ее практической важности для решения конкретных клинических задач;

- Иметь представление об этиологии и патогенезе ревматоидного артрита;
- Иметь представление о современной классификации ревматоидного артрита;
- Иметь представление об основных клинических формах ревматоидного артрита.

Знать (α-II):

- Знать современное положение об особых формах ревматоидного артрита (синдром Стила, синдром Фелти).
- Знать основные причины формирования деструктивных изменений в суставах.
- Знать современное положение о суставах «исключения».
- Знать современные подходы к диагностике ревматоидного артрита.
- Знать клиническую картину ревматоидного артрита в зависимости от его формы.
- Знать современные подходы к лечению ревматоидного артрита в зависимости от его формы.
- Знать современные подходы к диагностике синдрома Стила и синдрома Фелти.
- Знать современные требования к дифференцированному лечению суставной и суставно-висцеральной формы ревматоидного артрита.
- Знать клиническую картину висцеритов и васкулита, ассоциированных с ревматоидным артритом.
- Знать рентгенологические признаки поражения суставов при ревматоидном артрите.
- Знать основные осложнения ревматоидного артрита.
- Знать основные классы антиревматических лекарственных средств, модифицирующих течение заболевания.
- Знать современное положение о феномене «ответа» на лечение и методах его верификации с использованием традиционных шкал оценки.

- Знать современную стратегию оценки риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ревматоидным артритом.
- Знать основные принципы немедикаментозного лечения ревматоидного артрита.
- Знать основные принципы оказания ортопедической помощи больным с ревматоидным артритом.
- Знать методы оценки эффективности и безопасности при проведении антиревматической терапии, модифицирующей течение заболевания, у пациентов с ревматоидным артритом.
- Знать методы оценки эффективности и безопасности НПВС у больных с ревматоидным артритом.
- Знать современную стратегию программ реабилитации больных с ревматоидным артритом.
- Знать основные направления первичной и вторичной профилактики ревматоидного артрита.
- Знать особенности клинического течения ювенильного ревматоидного артрита.
- Знать характеристику болевого синдрома, утренней скованности, иммунологическую характеристику течения, определение степени активности, рентгенологической стадии и функциональной характеристики ревматоидного артрита.

Уметь (α-III):

- Овладеть методами проведения дифференциального диагноза, лечения и профилактики тугоподвижности и анкилозирования суставов.
- Овладеть методами проведения дифференциальной диагностики основных форм ревматоидного артрита.
- Овладеть методами проведения локальной терапии у пациентов с ревматоидным артритом.

- Овладеть навыками проведения программ физической реабилитации пациентов с ревматоидным артритом.
- Овладеть методами оказания неотложной помощи пациентам с особыми формами ревматоидного артрита.
- Освоить методы проведения реабилитационных мероприятий у пациентов с ревматоидным артритом.

III. Цели развития личности (воспитательные цели):

Деонтологические аспекты при работе врача с больным ревматоидным артритом. Психологические проблемы у больных ревматоидным артритом и роль врача в их психотерапевтической коррекции. Правовые аспекты и вопросы профессиональной ответственности врача в определении тактики лечения, а также временной и стойкой утраты трудоспособности пациента.

IV. Содержание занятия.

Ревматоидный артрит - хроническое системное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита.

Этиология. Ревматоидный артрит является следствием иммунопатологических нарушений (аутоагрессии). Определенная роль в развитии заболевания отводится вирусной инфекции, особенно вирусам гепатита С и Эпштейна-Барра, которые локализуются в В-лимфоцитах и нарушают синтез иммуноглобулинов, а так же вирусам гепатита В и краснухи. Многие придерживаются инфекционно-аллергической этиологической теории. Отмечена роль наследственности в происхождении РА, о чем свидетельствует повышение частоты заболевания у родственников больных и у близнецов. Предрасполагающим фактором является холодный и влажный климат.

Патогенез.

РА - заболевание аутоиммунной природы. Неизвестный первичный антиген (вирусы, бактерии, ультрафиолетовое облучение, переохлаждение) вызывает иммунодефицит Т-лимфоцитов и приводит к неконтролируемому синтезу В-лимфоцитами антител к синовиальной оболочке пораженного сустава, которые представляют собой иммуноглобулины G, A, M (в частности модификация IgG является ревматоидным фактором (РФ)). Они соединяются с антигеном в комплексы антиген-антитело, которые либо самостоятельно повреждают синовиальную оболочку сустава, либо в синовиальной жидкости подвергаются фагоцитозу. После поглощения фагоцитом они активируют лизосомальные ферменты, разрушающие оболочку фага и после выхода наружу повреждают синовиальную ткань сустава, вызывая неспецифическое воспаление. Вследствие повреждения синовиальной оболочки сустава образуются осколки белков, которые организм пациента воспринимает как чужеродные. К ним вырабатываются аутоантитела и замыкается порочный круг.

На синовиальной оболочке в результате неспецифического воспаления увеличивается количество лимфоидных клеток и начинается разрастание грануляционной ткани (паннус). Он наползает на суставные поверхности суставов, разрушая хрящевую ткань с образованием узур, трещин и секвестров. Изнутри паннус развивается в костных каналах и оттуда разрушает суставной хрящ. В результате этого на суставных поверхностях возникают участки лишенные хрящевой ткани. На этих оголенных поверхностях происходит дальнейшее разрушение уже костной ткани, процесс переходит на суставную сумку и сухожильный аппарат, вызывая анкилоз.

Внесуставные поражения при ревматоидном артрите представляют собой очаги фибринодного некроза, которые находят в сердце, легких, почках, печени, ЖКТ, в нервной системе и сосудистой стенке.

Критерии определения степени активности ревматоидного артрита

Показатели	Степень активности			
	0	1	2	3
Боль в суставах (в покое), см	0	1-3	4-6	7-10
Утренняя скованность	Нет	На протяжении 30-60мин.	До 12 часов	В течение дня
СОЭ, мм/час	<15	16-30	31-45	>45
С-реактивный белок, усл.ед. (+)	<1	<2	<3	>3

Классификация ревматоидного артрита, предложенная Ассоциацией ревматологов России (2001), принятая к рассмотрению III Национальным Конгрессом ревматологов Украины (2001), утвержденная согласительной комиссией по классификациям РБ (2002)

Клинико-иммунологическая характеристика	Степень активности	Рентгенолог.стадия (по Штейнброкеру)	Функциональная активность
Серопозитивный ревматоидный артрит - Полиартрит, олигоартрит, моноартрит - Ревматоидный васкулит (дигитальный артериит, хронические язвы кожи, синдром Рейно и т.д.) - Ревматоидные узелки - Полинейропатия - Ревматоидная болезнь легких (альвеолит, ревматоидное легкое) - Синдром Фелти - Серонегативный ревматоидный артрит	0 - ремиссия 1 - низкий 2 - средний 3 - высокий	I - околосуставный остеопороз II - остеопороз + сужение суставной щели (могут быть одиночные узур) + III - то же + множественные узур IV - то же + костные анкилозы	1.Выполнение жизненно важных манипуляций осуществляется без затруднений 2.Осуществляется с затруднениями. 3.Осуществляется с посторонней помощью.

- полиартрит; олигоартрит; моноартрит; - Синдром Стила			
---	--	--	--

Клиническая картина.

У 70-80% больных наблюдается продромальный период. Начало заболевания может быть острым, подострым и хроническим. Чаще всего отмечается подострое течение. Признаки воспаления нарастают в течение 1-2 недель.

Наиболее ранней локализацией артрита являются II и III пястно-фаланговые и проксимальные межфаланговые суставы, на втором месте – коленные и лучезапястные суставы, реже – локтевые и голеностопные. Некоторые суставы практически всегда остаются незатронутыми – суставы исключения (первый пястно-фаланговый сустав и проксимальный межфаланговый сустав мизинца, дистальные межфаланговые суставы кистей).

Примерно у 2/3 больных ревматоидный артрит начинается с симметричного олигоартрита, частым симптомом которого является боль. Характерен воспалительный ритм – усиление болей во второй половине ночи и в утренние часы, к вечеру они ослабевают. Суставы увеличены в размерах, их контуры сглажены. Это происходит вследствие образования выпота в суставной капсуле, иногда определяется симптом флюктуации. При движениях наблюдается крепитация. Характерным является повышение температуры кожи над пораженным суставом, иногда это определяется путем пальпации и почти всегда при помощи тепловидения. При пальпации определяется резкая болезненность, боль четко определяется над суставной щелью по краям суставной капсулы, а также в области сухожилий и связок.

Одним из самых патогномичных симптомов является симптом утренней скованности, встречающейся в 93% случаев. Больные испытывают трудности при поднятии рук вверх, сжатии пальцев в кулак (синдром тугих перчаток), повороте и наклонах туловища (синдром корсета), при причесывании, вставании с постели. Чем дольше длится скованность, тем сильнее выражена активность процесса.

Артриты сопровождаются субфебрильной температурой и ускорением СОЭ. В период развернутой картины болезни (суставной формы ревматоидного артрита) больных беспокоит общая слабость, апатия, ухудшение сна. Наблюдается похудание, стойкий субфебрилитет. На этом фоне возникает типичное для ревматоидного артрита поражение суставов. Вследствие развития пролиферативных процессов, суставы утолщаются, это сопровождается стойкой, плотной, пружинящей припухлостью периартикулярных тканей, которая обуславливает деформацию пораженных суставов, в первую очередь мелких суставов кистей и стоп, затем суставов запястья, лучезапястных, коленных и локтевых. Плечевые, тазобедренные суставы и суставы позвоночника поражаются редко и, как правило, в поздней стадии.

Вышеописанные процессы в суставных тканях приводят к выраженной деформации суставов, возникновению подвывихов и мышечных контрактур, особенно пальцев кистей, локтевых и коленных суставов. Одновременно с этим развивается атрофия близлежащих мышц (особенно выше пораженного сустава). Суставной процесс носит неуклонно прогрессирующий характер. При каждом очередном обострении поражаются все новые и новые суставы, в связи с этим одни суставы находятся в более ранней, другие в более поздней стадии процесса деструкции. Движения в них становятся все более ограниченными и в терминальной стадии развиваются анкилозы.

Поражения различных суставов имеют особенности: вследствие утолщения межфаланговых суставов, пальцы приобретают веретенообразную форму, при прогрессировании заболевания возникает "ульнарная девиация" кисти - отклонение всех пальцев в сторону локтевой кости (к мизинцу), при этом кисть приобретает форму "плавника моржа"; характерна деформация в виде "шеи лебедя" - сгибательная контрактура в пястно-фаланговых суставах; в виде "бутоньерки" и др. Вышеуказанные деформации являются следствием разрушения суставных поверхностей суставов, мышечных атрофий и поражения сухожилий, которые "растаскивают" пальцевые фаланги в разные

стороны. Поражение суставов запястья приводит к их слиянию в костный блок, который равносителен анкилозу.

Коленные суставы поражаются часто и уже в дебюте болезни. Характеризуется обильным выпотом и воспалительным отеком периартикулярных тканей. При пальпации в подколенной ямке можно выявить синовиальное выпячивание - "киста Бейкера", при ослаблении внутрисуставных связок определяется симптом "выдвижного ящика".

Внесуставные проявления: изменения кожи (проявляются в ее бледности, ярко розовой окраске ладоней, сухости, истонченности), подкожные ревматоидные узелки - одно из самых характерных внесуставных проявлений ревматоидного артрита - представляют собой соединительно-тканые образования величиной от горошины до ореха. При пальпации безболезненны и подвижны. Образуются вблизи локтя, на межфаланговых суставах, реже на коленях. Чаще всего их 2-3, они никогда не воспаляются и могут исчезнуть в период ремиссии или после курса лечения кортикостероидами. Появляются внезапно и являются неблагоприятным прогностическим признаком. Лимфоаденопатия - является характерным симптомом ревматоидного артрита, часто сочетается с увеличением селезенки.

Ревматоидный артрит с висцеральными проявлениями встречается в 12-13% случаев.

Ревматоидный артрит с псевдосептическим синдромом - самый тяжелый вариант клинического течения болезни. Начало острое, суставной синдром выражен значительно с быстрым вовлечением в процесс хрящей и костей. Это сопровождается высокой лихорадкой гектического типа с ознобами и проливными потами, похуданием, анемией, висцеритами и васкулитом. Болезнь быстро прогрессирует. У 50% больных поражение внутренних органов становится ведущим в клинической картине, а явления артрита как бы отступают на второй план. Все лабораторные тесты указывают

на наивысшую степень активности. В крови часто обнаруживается ревматоидный фактор.

Синдром Фелти - для него характерны полиартрит, увеличение селезенки и лимфатических узлов, лейкопения.

Ювенильный ревматоидный артрит является отдельной клинической формой. Встречается чаще у девочек в 6 летнем возрасте, отличается от ревматоидного артрита взрослых более частым началом и течением по типу моно-олигоартрита с поражением крупных суставов (коленных, тазобедренных, суставов позвоночника), частым поражением глаз, наличием кожных высыпаний в виде эритемотозно-макулезного дерматита, серонегативностью, более благоприятным прогнозом.

Диагностические критерии РА

Американская коллегия ревматологов в 1987 г. разработала классификационные критерии РА, которыми более 20 лет пользовались ревматологи всего мира. Они включали утреннюю скованность >1 часа в течение 6 недель, припухлость не менее 3 суставов длительностью более 6 недель, артриты лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов, симметричность артритов, наличие ревматоидных узелков, РФ, типичную картину рентгенологических изменений (околосуставной остеопороз, кистовидные изменения, эрозии суставных поверхностей). Однако эти диагностические критерии не подходят при раннем РА. В 2000 г. европейскими ревматологами были предложены критерии, помогающие врачам общей практики заподозрить РА и направить пациента на консультацию к ревматологу для дальнейшей верификации диагноза. Согласно этих критериев, у пациента должны быть более 3 воспаленных (припухших) суставов, положительный тест (боль) поперечного сжатия кисти/стопы, утренняя скованность >30 минут. Последующие классификационные критерии РА, разработанные европейскими и американскими ревматологами (критерии ACR/EULAR 2010 г.), в основном направлены на раннюю диагностику РА при наличии активного воспаления в

суставах, повышенных показателей СОЭ и острофазовых белков с учетом неблагоприятных факторов прогноза. Для постановки диагноза по этим критериям у пациента должно определяться 6 баллов из 10 возможных, при этом врач должен выявить у больного хотя бы 1 припухший сустав при исключении других заболеваний, которые могут сопровождаться воспалением суставов (системная красная волчанка, псориатический, реактивный артрит и др.). Классификационные критерии РА ACR/EULAR 2010 г.:

- клинические признаки (припухлость и/или болезненность суставов) – максимально 5 баллов:

- 1 крупный сустав – 0 баллов;
- 2–10 крупных суставов – 1 балл;
- 1–3 мелких сустава – 2 балла;
- 4–10 мелких суставов – 3 балла;
- >10 суставов (хотя бы 1 мелкий) – 5 баллов;

- иммунологические показатели (РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – анти-ЦЦП) – максимально 3 балла:

- не выявлены – 0 баллов;
- слабоположительные – 2 балла;
- резко положительные (>3 норм) – 3 балла.

- показатели воспаления (СОЭ, СРБ), максимум 1 балл:

- нормальные значения – 0 баллов;
- повышение СОЭ или СРБ – 1 балл;

- длительность синовита – максимум 1 балл:

- менее 6 нед – 0 баллов;
- более 6 нед – 1 балл.

При этом в качестве **суставов исключения** рассматриваются дистальные межфаланговые, 1-й пястно-запястный и 1-й плюсне-фаланговый.

Индекс активности заболевания по шкале DAS28 (Disease activity score)

Индекс активности болезни (DAS28) - это индекс, состоящий из нескольких дискретных значений активности РА, объединенных в единый инструмент для оценки тяжести заболевания. Данный индекс используется как в клинических исследованиях, так и в повседневной клинической практике. По рекомендациям EULAR в отношении лечения раннего артрита, мониторинг активности болезни, помимо структурных повреждений и функционального состояния, должен включать в себя основные компоненты индекса DAS28: число болезненных и припухших суставов, СОЭ, СРБ, общую оценку больным состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (VAS). Активность РА должна оцениваться с интервалами в 1-3 месяца до достижения ремиссии.

Верификация диагноза РА на ранней стадии развития

В верификации диагноза на ранней стадии существенную помощь оказывают УЗИ мелких суставов кисти и запястья, магнитно-резонансная томография этих суставов, выявляющие воспаление и деструкцию значительно раньше, чем рентгенологическое обследование, а также исследование синовиальной жидкости, морфологическая верификация в том числе.

Исход и прогноз

Исходы РА зависят от стойкости и выраженности воспаления, темпов деструкции суставов, наличия и тяжести внесуставных проявлений, развития осложнений, что в первую очередь обусловлено ранней диагностикой заболевания и ранним началом активной терапии с использованием болезнь-модифицирующих препаратов – как синтетических, так и генно-инженерных.

Основные принципы лечения ревматоидного артрита:

- санация хронических очагов инфекции,
- противовоспалительная терапия в зависимости от степени активности,

- иммунодепрессивная терапия в случае присоединения висцеритов и отсутствия эффекта от противовоспалительных средств,

- локальная терапия пораженных суставов, включая и хирургические методы лечения.

Современная лекарственная терапия РА включает применение лекарственных средств двух различных классов:

1. Быстродействующих неспецифических противовоспалительных препаратов (стероидных или нестероидных): преднизолон по 10-20 мг/сут, диклофенак натрия (вольтарен, диклоберл), мелоксикам (мовалис) – 7,5 и 15 мг, целекоксиб (целебрекс) – 100 и 200 мг. Эти лекарственные средства оказывают преимущественно симптоматический эффект, не влияя на прогрессирование заболевания.

2. Антиревматических препаратов, модифицирующих течение заболевания (являются основой лечения РА - DMARD). Антиревматические препараты (DMARD) в зависимости от своего ведущего механизма действия распределяются на две группы: ксенобиотические и биологические лекарственные средства.

**Ксенобиотические и биологические препараты (DMARD),
рекомендованные в лечении РА**

Ксенобиотические лекарственные средства	Биологические лекарственные средства
Метотрексат	Блокаторы ФНО-альфа (этанерцепт)
Лефлуномид	Ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, супрессирующий пролиферацию Т-лимфоцитов
Азатиоприн	Химерные моноклональные антитела к ФНО-альфа (ифликсимаб)
Циклоспорин А	Антагонисты ИЛ-1 рецепторов (анакинра)
Сульфасалазин	Селективные модуляторы костимуляции, ингибирующие Т-
Д-пенициллинамин	

	клеточную активацию посредством связывания с CD 80 и CD 86 (Абатацепт)
Препараты золота (ауранофин, ауротиомалат)	Ритуксимаб (мабтера), адалимумаб (хумира)
Аминохинолины (хлорохин, плаквенил)	

При тяжелом, торпидном течении РА, при суставно-висцеральной форме, псевдосептическом синдроме, лучшим методом базисной терапии являются иммунодепрессанты: антиметаболиты (метотрексат, азатиоприн) либо алкилирующие средства (циклофосфамид, лейкеран).

При РА, протекающем с высокой активностью, висцеритами и выраженным васкулитом, используется пульс-терапия по схеме: 1 г метилпреднизолона в/в 3 дня + 1 г циклофосфана однократно.

К ксенобиотическим средствам относят лефлунамид (арава) и D-пенициламин (купренил).

Необходимо помнить о том, что возможности ксенобиотических DMARD (таких как метотрексат, сульфасалазин, лефлунамид) в отношении контроля за прогрессированием локальных морфологических изменений, улучшения клинического и функционального статуса пациентов с РА могут быть существенным образом ограничены не только вследствие реализующейся токсичности, плохой переносимости и высокой частоты отказов от лечения, но и формирования феномена «ускальзывания эффекта» (escape phenomenon), а также предсуществующей (инициальной) толерантности к монотерапии или комбинации лекарственных средств. В этой связи большие ожидания были связаны с внедрением в клиническую практику так называемых биологических DMARD, которые, как предполагалось, способны оказывать непосредственное эффекторное влияние в отношении критических регуляторных механизмов, в значительной мере опосредующих недостаточную клиническую результативность традиционных DMARD.

В настоящее время в клинической практике используются антагонисты ФНО-альфа (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб), антагонисты ИЛ-1 рецепторов (анакинра), а также селективные модуляторы костимуляции, ингибирующие Т-клеточную активацию посредством связывания с CD 80 и CD 86 (Абатацепт). Чаще всего эти препараты используются в сочетании с ксенобиотическими лекарственными средствами, в основном с метотрексатом, что позволяет повысить эффективность лечения и предотвратить возникновение толерантности. При этом основным показанием к назначению биологически активных лекарственных средств является низкая эффективность или толерантность к ксенобиотическим препаратам.

В целом, для биологических препаратов характерны выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение деструкции суставов. В то же время особенностью группы является быстрое (нередко в течение нескольких дней) развитие яркого улучшения, что объединяет биологическую терапию с методами интенсивной терапии. Характерной чертой биологических препаратов является потенцирование эффекта в сочетании с ксенобиотическими лекарственными средствами, в первую очередь с метотрексатом. В связи с высокой эффективностью при РА, в том числе у резистентных к обычной терапии пациентов, в настоящее время биологическая терапия выдвинулась на второе по значимости место в лечении этого заболевания. В то же время биологические препараты отличаются весьма высокой стоимостью, заставляющей привлекать фармакоэкономические механизмы для обоснования целесообразности их применения на основании анализа соотношения затраты/эффективность. Их назначение ограничивается строго определяемыми показаниями и противопоказаниями, а также требует тщательного мониторинга эффективности и переносимости в ходе терапии биологическими агентами, а также после ее окончания. При назначении терапии биологическими препаратами большое значение имеет удержание длительности эффекта, а

также своевременное назначение терапии для максимального предупреждения структурного разрушения суставов и инвалидизации.

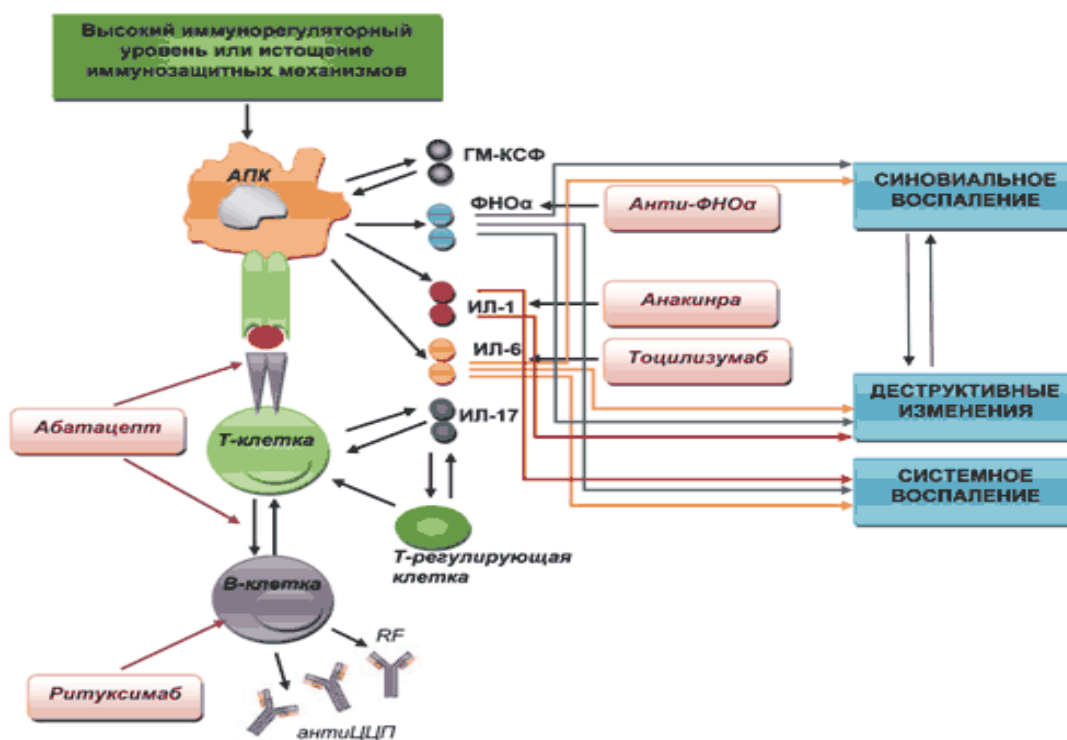
К настоящему времени самый большой опыт накоплен при использовании препаратов, действие которых направлено на блокирование ФНО-альфа – одного из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в патогнезе РА. Одним из первых анти-ФНО-альфа препаратов, зарегистрированных в России, был инфликсимаб (ремикейд), который доказал свою эффективность как при ранней, так и в развернутой стадии РА. Назначают его на фоне терапии метотрексатом или лефлуномидом. Препарат вводят в виде внутривенных инфузий медленно в дозе 3 мг на 1 кг массы тела. При недостаточном эффекте возможно увеличение дозы до 5 мг/кг. Схема лечения ремикейдом: введение на 0-й, 2-й, 6-й неделе, затем – каждые 8 нед. Эффект наступает быстро, практически со 2-й инфузии, что проявляется уменьшением числа воспаленных и болезненных суставов, сокращением длительности и выраженности утренней скованности вплоть до ее исчезновения; это коррелирует со снижением показателей воспалительной активности – СОЭ, СРБ. При этом наступает регрессия внесуставных проявлений болезни, в том числе таких как васкулит. Терапия ремикейдом тормозит деструктивный процесс в суставах даже после прекращения введения препарата. При назначении ремикейда проводят тщательное обследование пациента для выявления туберкулеза (рентгенография легких, реакция Манту, при положительной реакции обязательна консультация фтизиатра – для уточнения необходимости проведения превентивной терапии противотуберкулезными препаратами). Противопоказанием для назначения ремикейда являются наличие любой инфекции, особенно оппортунистической, а также сердечная недостаточность, беременность, лактация. При введении ремикейда возможно развитие инфузионной реакции, которую можно предупредить премедикацией глюкокортикоидами. Созданы и другие ингибиторы ФНО-альфа. Так, адалимумаб (хумира) представляет собой человеческие рекомбинантные моноклональные антитела. Препарат

вводят подкожно каждые 2 недели по 40 мг. С каждым годом создаются и внедряются в практику новые анти-ФНО-альфа препараты.

Другим важным провоспалительным цитокином, участвующим в патогенезе РА, является ИЛ-6, вызывающий развитие общеклинических синдромов: лихорадки, анемии, амилоидоза, остеопороза. Препаратом, блокирующим ИЛ-6, является тоцилизумаб, который вводят внутривенно в дозе 8 мг/кг ежемесячно. Препарат может использоваться не только в сочетании с базисными ксенобиотиками, но и в виде монотерапии. Предпочтительно применение тоцилизумаба при наличии системных проявлений РА. ИЛ-1-блокирующим препаратом является анакинра, назначаемый подкожно в дозе 100 мг/сут в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Активацию Т-клеточного иммунитета блокирует абатацепт. Рекомендемые дозы препарата – 750 мг (масса тела <60 кг) и 1000 мг (масса тела >60 кг). Препарат вводят внутривенно на 0-й, 2-й и 4-й неделе, затем ежемесячно в комбинации с ксенобиотиками. В патогенезе РА важное место отводится В-клеточной регуляции, дефект которой приводит к гиперпродукции аутоантител. Первый анти-В-клеточный препарат – ритуксимаб (мабтера), который с 1997 г. используется для лечения неходжкинских лимфом. С 2006 г. препарат разрешен для лечения РА. Кратность введения препарата – 2 инфузии по 1000 мг с интервалом 2 недели; длительность эффекта (>6 мес) очень удобна для пациентов. Эффект наступает достаточно быстро.

Наиболее актуальная информация по поводу ведения больных РА на основе использования синтетических и биологических болезней модифицирующих препаратов представлена в рекомендациях EULAR 2016 г.

Точки приложения для биологически активных лекарственных средств, использующихся в лечении РА



АПК – антигенпрезентирующая клетка, ИЛ – интерлейкин, ФНО α – фактор некроза опухоли α , ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, RF – ревматоидный фактор, антиЦЦП – антитела к циклическому цитруллированному пептиду.

Локальная терапия: внутрисуставное введение гидрокортизона, ультразвук, УВЧ, парафин, озокерит, хирургическое лечение - синовэктомия, радоновые ванны. Отдельное место в реабилитации пациентов с РА принадлежит ЛФК и ортопедическим оперативным вмешательствам.

Критерии достижения ремиссии

В 2011 г. опубликованы критерии, по которым можно считать, что ремиссия РА достигнута, если:

- число припухших суставов ≤ 1 ;
- число болезненных суставов ≤ 1 ;
- уровень СРБ ≤ 1 мг/дл;
- общая оценка здоровья ≤ 1 ;
- простой индекс активности болезни (SDAI) – не более 3.

Только при отсутствии воспаленных суставов можно рассчитывать на предупреждение деструктивного процесса в суставах и развития органной патологии.

Следует отметить, что эффективность проводимой базисной терапии РА оценивается на основе критериев ACR (Американского колледжа ревматологов), а также по среднему снижению оценки по DAS 28, категориям ответа на терапию EULAR (Европейская лига по борьбе с ревматизмом), CDAI (клинический индекс активности заболевания), SDAI (упрощенный индекс активности заболевания) и опроснику SF-36 (короткая форма опросника для оценки здоровья и благополучия из 36 вопросов).

Набор ключевых параметров, рекомендованный ACR, включает в себя:

- количество болезненных и припухших суставов
- оценка пациентом боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)
- общая оценка активности заболевания по ВАШ пациентом и врачом
- степень ограничения жизнедеятельности по опроснику для оценки состояния здоровья (HAQ)
- уровень СРБ и СОЭ.

Рентгенологическая оценка прогрессирования поражения мелких суставов кистей и стоп проводится по системе Шарпа в модификации Ван дер Хейджда.

Таким образом, внедрение новых методов ранней диагностики РА, раннее начало патогенетически обоснованной терапии позволят предупредить тяжелые последствия заболевания, улучшить качество жизни пациентов, а в последующем подойти к их индивидуализированному лечению.

V. Материалы методического обеспечения занятия.

Слайды, вопросы для контроля исходного и конечного уровня знаний, рентгенограммы, истории болезни.

VI. Перечень контрольных вопросов.

Вопросы для исходного уровня знаний.

1. Изложите основные положения, касающиеся этиологии и патогенеза ревматоидного артрита

2. Изложите современную классификацию ревматоидного артрита
3. Опишите основные клинические формы ревматоидного артрита
4. Изложите современные представления об особых формах ревматоидного артрита (синдром Стила, синдром Фелти)
5. Каковы основные причины формирования деструктивных изменений в суставах
6. Что вкладывается в понятие суставы «исключения» РА
7. Каковы современные подходы к диагностике ревматоидного артрита
8. Опишите клиническую картину ревматоидного артрита в зависимости от его формы
9. Каковы современные подходы к лечению ревматоидного артрита в зависимости от его формы
10. Каковы современные подходы к диагностике синдрома Стила и синдрома Фелти
11. Изложите современные требования к дифференцированному лечению суставной и суставно-висцеральных форм ревматоидного артрита
12. Опишите клиническую картину висцеритов и васкулита, ассоциированных с ревматоидным артритом
13. Назовите рентгенологические признаки поражения суставов при ревматоидном артритe
14. Назовите основные осложнения ревматоидного артрита
15. Охарактеризуйте основные классы лекарственных средств, модифицирующих течение РА
16. Что вкладывается в современное положение о феномене «ответа» на лечение и методах его верификации с использованием традиционных шкал оценки

Вопросы для контроля конечного уровня знаний.

1. Какова современная стратегия оценки риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ревматоидным артритом?

2. Назовите основные принципы немедикаментозного лечения ревматоидного артрита
3. Охарактеризуйте основные принципы оказания ортопедической помощи больным ревматоидным артритом
4. Назовите основные методы оценки эффективности и безопасности при проведении антиревматической терапии, модифицирующей течение заболевания, у пациентов с ревматоидным артритом
5. Каковы методы оценки эффективности и безопасности НПВС у больных ревматоидным артритом?
6. Какова современная стратегия программ реабилитации больных ревматоидным артритом?
7. Охарактеризуйте основные направления первичной и вторичной профилактики ревматоидного артрита
8. Каковы особенности клинического течения ювенильного ревматоидного артрита?
9. Дайте характеристику болевому синдрому, утренней скованности; иммунологическую характеристику течения; определение степени активности, рентгенологической стадии и функциональной характеристики ревматоидного артрита
10. Каковы принципы оказания неотложной помощи пациентам с особыми формами ревматоидного артрита?
11. Опишите методы проведения реабилитационных мероприятий у пациентов с ревматоидным артритом
12. Опишите методы проведения дифференциальной диагностики основных форм ревматоидного артрита
13. Охарактеризуйте методы проведения локальной терапии у пациентов с ревматоидным артритом
14. Каковы методы проведения дифференциального диагноза, лечения и профилактики тугоподвижности и анкилозирования суставов?

15. Охарактеризуйте основные принципы и цели программ физической реабилитации пациентов с ревматоидным артритом

VII. Примеры тестовых заданий

1. Укажите наиболее вероятную этиологическую принадлежность полиартикулярного варианта РА у мужчин молодого возраста
 - HCV
 - HBV
 - Epstein-Barr Virus
 - Вирус краснухи
2. Чем является ревматоидный фактор?
 - Анти-IgG класса IgM
 - Анти-IgG класса IgG
 - Неспецифическим IgM
 - Секреторным IgA
3. Формирование паннуса, обнаруживаемое при артроскопии, является
 - Ранним признаком РА
 - Поздним признаком РА
 - Неспецифическим признаком деструктивного артрита
 - Специфическим признаком гнойного артрита
4. Укажите специфичные для РА внесуставные поражения
 - Дигитальный васкулит
 - Амилоидоз почек
 - Мезангиокапиллярный гломерулонефрит
 - Эндокардит
5. Какие из ниже приведенных признаков рассматриваются как диагностические критерии раннего РА
 - утренняя скованность более 1 часа в течение 6 недель
 - припухлость не менее 3 суставов длительностью более 6 недель
 - артриты коленных и голеностопных суставов

- симметричность поражения
6. Какие из ниже приведенных признаков рассматриваются как диагностические критерии РА, рекомендованные ACR
- утренняя скованность менее 1 часа в течение 3 недель
 - припухлость не менее 3 суставов длительностью более 3 недель
 - дистальный и симметричный характер поражения суставов
 - наличие ревматоидных узелков
 - РФ
7. Наличие анти-ЦЦП антител рассматривается как
- Иммунологический признак РА
 - Особый фенотип метаболизма с семейной пенетрантностью
 - Обязательный диагностический критерий РА с более высокой чувствительностью и специфичностью, чем РФ
 - Признак внесуставных поражений при РА
8. Какие признаки по рекомендациям EULAR должны использоваться при оценке активности РА. Выберите только корректные ответы
- индекс DAS28
 - число болезненных и припухших суставов
 - наличие деструктивных поражений
 - степень функциональных нарушений в пораженных суставах
9. Какие группы лекарственных средств относятся к ксенобиотическим болезнь-модифицирующим препаратам
- Глюкокортикоиды
 - НПВС
 - Салазопроизводные
 - Аминохинолины
 - Антагонисты ИЛ-1 рецепторов
10. Какие группы лекарственных средств относятся к биологическим болезнь-модифицирующим препаратам
- Блокаторы ФНО-альфа

- Ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы
 - Химерные моноклональные антитела к ФНО-альфа
 - Селективные модуляторы Т-клеточной костимуляции
11. Морфофункциональные проявления ревматоидного артрита включают
- Эрозивно-деструктивный полиартрит
 - Анкилозирующий спондилоартрит
 - Острые воспалительные изменения соединительной ткани
 - Дегенеративно-дистрофические изменения суставов
 - Нарушения мочекишечного обмена
12. Для РА в большей мере характерен
- Олигоартрит
 - Моноартрит
 - Полиартрит
 - Все вышеперечисленное
 - Ничего из вышеперечисленного
13. Для определения степени активности РА используют
- СОЭ
 - Длительность утренней скованности
 - Результаты полуколичественного определения С-реактивного протеида
 - Все вышеперечисленное
 - Ничего из вышеперечисленного
14. К рентген-признакам РА не относится
- Остеопороз
 - Сужение суставной щели
 - Формирование узур
 - Развитие костного анкилоза
 - Околосуставной остеопороз
15. К суставам преимущественной локализации патологического процесса при РА не относятся

- III-пястно-фаланговый сустав
 - Проксимальный межфаланговый сустав II пальца кисти
 - II-пястно-фаланговый сустав
 - Проксимальный межфаланговый сустав III пальца кисти
 - I пястно-фаланговый сустав
16. К диагностическим критериям РА по В.А. Насоновой не относятся
- Локализация патологического процесса в суставах преимущественной локализации
 - Утренняя скованность более 30 минут
 - Интервал вовлечения в патологический процесс новых суставов не должен превышать 3-х месяцев
 - Эпифизарный остеопороз на R-грамме
 - Характерные для РА изменения синовиальной жидкости
17. «Золотым стандартом» в лечении РА является
- Лефлунамид
 - Метотрексат
 - Делагил
 - Кризанол
 - Препараты IgG₁-связывающих антител

VIII. Список использованной литературы.

1. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.) Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. Киев, 2012. – 260с.
2. Кундер Е.В. Роль цитокинов в развитии системного и локального воспаления при спондилоартропатиях. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010. - №2. – С. 12–17.
3. Насонов Е.Л. (ред.) Ревматоидный артрит. Ревматология (клинические рекомендации). ГЭОТАР - Медиа, Москва, 2006с.

4. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Руководство. М. Медицина, 2005
5. Нейко Є.М., Яцишин Р.І., Шевчук О.С. Ефективність антигомотаксичних препаратів у лікуванні реактивного артриту. Биол. терапия, 2007. - №2 – С. 12–16.
6. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. Болезнь Рейтера. Донецк, Донеччина, 2002- 246с.
7. Федорова В.А., Аликберов Ш.А., Елисеев Д.Ю. и др. Сравнительное изучение эффективности методов серодиагностики урогенитального хламидиоза. Клин. лаб. диагностика, 2010. -№4. – С. 45–49.
8. Bettero R.G., Cebrian R.F., Skare T.L. Prevalence of ocular manifestation in 198 patients with rheumatoid arthritis: a retrospective study. Arq. Bras. Oftalmol. - 2008. - 71 (3): P.365–369.
9. Camuglia J.E., Whitford C.L., Hall A.J. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in adults: a case series. Ocul. Immunol. Inflamm. - 2009. - 17(5). – P.330–334.
10. Chan C.C., Inrig T., Molloy C.B. et al. Prevalence of inflammatory back pain in a cohort of patients with anterior uveitis. Am. J. Ophthalmol. - 2012. - 153(6): P. 1025–1030.
11. Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I. et al. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Maedica, 2010. - 5(4). – P. 286–291.
12. Daguano C.R., Bochnia C.R., Gehlen M. Anterior uveitis in the absence of scleritis in a patient with rheumatoid arthritis: case report. Arq. Bras. Oftalmol. – 2011. - 74(2). – P. 132–133.
13. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. Eur. J. Intern. Med. 2011. - 22(6). - P 554–560.
14. Fonollosa A., Adan A. Uveitis: a multidisciplinary approach. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. - 2011 - 86(12). – P. 393–394.

15. Hennessy A.L., Katz J., Covert D. et al. A video study of drop instillation in both glaucoma and retina patients with visual impairment. *Am. J. Ophthalmol.*- 2011. - 152(6): P.982–988.
16. Iliou C., Anthis N., Tsifetaki N. et al. Clinical images: Corneal melt in a woman with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* – 2012. - 64(1): P.253–258.
17. Kaliterna D.M. Spondyloarthritides - clinical features. *Reumatizam.* –2011. - 58(2)–P. 51–53.
18. Lee S.Y., Chung W.T., Jung W.J. et al. Retrospective study on the effects of immunosuppressive therapy in uveitis associated with rheumatic diseases in Korea. *Rheumatol. Int.* – 2011. - 24(12). – P. 77–83.
19. Morović-Vergles J., Culo M.I. Extra-articular manifestations of seronegative spondyloarthritides. *Reumatizam.* – 2011. - 58(2). – P. 54–56.
20. Restrepo J.P., Molina M.P. Successful treatment of severe nodular scleritis with adalimumab. *Clin. Rheumatol.* 2010. - 29(5). –P. 559–561.
21. Rosenbaum J.T., Russell A.S., Guenther L.C. et al. The influence of uveitis on patients with immune-mediated inflammatory disease. *J. Rheumatol.* – 2011. – 88. – P. 26–30.
22. Rosenbaum J.T., Rosenzweig H.L. Spondyloarthritis: the eyes have it: uveitis in patients with spondyloarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* –2012. - 8(5). –P. 249–250.
23. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. - *Ann Rheum Dis.* – 2017. – P. 1–18.
24. van Gelder R.N., Leveque T.K. Cataract surgery in the setting of uveitis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2009. - 20(1). – P. 42–45.
25. Wang J.J., Rohtchina E., Tan A.G. et al. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology.* – 2009. - 116(4). –P. 652–657.
26. Zurutuza A., Andonegui J., Berástegui L. et al. Bilateral posterior scleritis. *An. Sist. Sanit. Navar.* - 2011. - 34(2). – P. 313–315.

Тема: СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА (СКВ).

Количество учебных часов – 3.

I. Актуальность темы.

Увеличение заболеваемости системной красной волчанкой (СКВ), тяжелый характер течения, высокий процент инвалидизации определяют медицинскую и социальную значимость данной проблемы. Распространенность СКВ составляет 50 больных на 100 000 населения. Наиболее частая заболеваемость наблюдается у детей с 9-летнего возраста с максимумом в 12–14 лет и в основном у девочек.

II. Учебные цели занятия.

Ознакомиться (α -I):

- с данными о распространенности СКВ;
- с особенностями диагностики СКВ;
- с возможностями консервативного лечения СКВ.

Знать (α -II):

- Определение, этиология, патогенез,
- клиническая картина,
- методы исследования в диагностике и дифференциальной диагностике заболевания,
- осложнения и их профилактика,
- лечение, прогноз и трудоспособность пациентов с СКВ.

Уметь (α -III):

- Провести клиническое обследование больного с СКВ;
- Обосновать предварительный диагноз;
- Провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями;
- Сформулировать клинический диагноз;
- Составить план обследований и лечения больного ;

III. Цели развития личности (воспитательные цели):

Деонтологические аспекты при работе врача с больным. Психологические проблемы у больных и роль врача в их психотерапевтической коррекции. Правовые аспекты и вопросы профессиональной ответственности врача в определении тактики лечения и трудоспособности пациента.

V. Содержание темы занятия.

Системная красная волчанка - аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани и сосудов, характеризующееся образованием множества антител к собственным клеткам и их компонентам и развитием иммунокомплексного воспаления с повреждением многих органов и систем.

Этиология СКВ. Причина заболевания неизвестна. Предполагается этиологическая роль следующих факторов:

1. *Хроническая вирусная инфекция* (РНК-содержащие и медленные ретровирусы). Доказательством является обнаружение в крови больных системной красной волчанкой множества антител к этим вирусам и обнаружение с помощью электронной микроскопии включений вируса в эндотелии, лимфоцитах, в биоптатах почек и кожи.

2. *Генетический фактор.* Установлено увеличение частоты системной красной волчанки в семьях, больных этим заболеванием. При системной красной волчанке чаще, чем в популяции, встречаются HLA A₁, B₈, DR₂, DR₃. Предполагается, что риск заболевания системной красной волчанкой обусловлен четырьмя независимыми генами.

3. *Половые гормоны.* Среди пациентов с СКВ преобладают женщины. У девочек-подростков начало заболевания связано с наступлением менархе (первой менструации); активность заболевания повышается во время беременности и после родов. Это связывают с различным воздействием половых гормонов на иммунный ответ (эстрогены способствуют повышению синтеза антител, а андрогены снижают образование антител и подавляют

клеточные реакции). У женщин репродуктивного возраста с СКВ наблюдаются пониженные уровни тестостерона, прогестерона и высокий — эстрогенов; у всех заболевших вне зависимости от пола повышается уровень пролактина и понижается уровень дегидроэпиандростерона (dehydroepiandrosterone).

4. *Факторы внешней среды.* Первостепенное значение имеет инсоляция. Ультрафиолетовое облучение способно изменять антигенные свойства ДНК клеток кожи, индуцируя развитие аутоиммунных реакций у предрасположенных индивидуумов, а также усиливает высвобождение интерлейкинов (Interleukin, IL) 1, 3, 6 и TNF, способствуя развитию локального воспаления.

Эпидемиология СКВ.

По данным за 2015 г., распространенность заболевания в мире составляет 3,3–8,8 на 100 000 детей . СКВ поражает преимущественно девушек и молодых женщин, примерно 80% пациентов с СКВ — это женщины. СКВ редко начинается у детей в возрасте до 5 лет жизни, подъем заболеваемости отмечается с возраста 8–9 лет, а пик приходится на возраст 14–25 лет (средний возраст дебюта — 11–12 лет). С этнической принадлежностью связаны распространенность, течение заболевания и смертность. Например, сыпь «бабочкой» типична для белых пациентов. У афроамериканцев и афрокарибцев болезнь протекает гораздо тяжелее, чем у европеоидов, рецидивы болезни и воспалительные нарушения работы почек встречаются у них чаще. Дискоидная волчанка тоже чаще бывает у темнокожих . Эти факты указывают на то, что генетическая предрасположенность может играть важную роль в этиологии СКВ.

Патогенез. Заболевание относится к аутоиммунным болезням. В условиях дефицита Т-супрессорной функции лимфоцитов отмечается продукция большого количества аутоантител: антинуклеарных, к ДНК, микросомам, лизосомам, митохондриям, форменным элементам крови и др.

Наибольшее патогенетическое значение имеют антитела к нативной ДНК (нДНК), которые соединяются с нДНК, образуют иммунные комплексы и активируют комплемент. Они откладываются на базальных мембранах различных внутренних органов и кожи, вызывают их воспаление и повреждение. Одновременно повышается лизосомальная проницаемость, выделяются медиаторы воспаления, активируется кининовая система.

Провоцирующие факторы: непереносимость лекарств, вакцин, сывороток, фотосенсибилизация, ультразвуковое облучение, беременность, роды, аборт.

Классификация системной красной волчанки

I. По характеру течения, началу болезни и дальнейшему прогрессированию.

- a) Острое.
- b) Подострое.
- c) Хроническое:
 1. рецидивирующий полиартрит или серозит;
 2. синдром дискоидной красной волчанки;
 3. синдром Рейно;
 4. синдром Верльгофа;
 5. эпилептиформный синдром.

Классификация СКВ

- острое;
- подострое;
- хроническое;
- рецидивирующий полиартрит;
- синдром дискоидной волчанки;
- синдром Рейно;
- синдром Верльгофа;
- синдром Шегрена;
- антифосфолипидный синдром.

II. По активности:

1. Активная фаза: высокая (III ст.), умеренная (II ст.), минимальная (I степень).

2. Неактивная фаза (ремиссия).

Клиническая картина. Заболевают преимущественно женщины, чаще всего в возрасте 14-40 лет. Начальные проявления заключаются в слабости, похудании, повышении температуры тела.

Поражение кожи и слизистых оболочек. Наиболее частый синдром системной красной волчанки. Только у 10-15% больных отсутствуют кожные изменения. Dubois (1976) указывает, что существуют 28 вариантов кожных изменений при этом заболевании.

Наиболее характерными являются следующие:

- изолированные или сливающиеся эритематозные пятна различной формы и величины, отечные, отграниченные от здоровой кожи. Чаще всего наблюдаются на лице, шее, груди, в области локтевых, коленных, голеностопных суставов. Особенно характерной диагностически высокозначимой является фигура бабочки (расположение эритематозных пятен на носу и щеках). Нередко эритематозные пятна бывают чрезвычайно яркими, красными (как после солнечного ожога), отечными;
- при хроническом течении системной красной волчанки эритематозные очаги характеризуются инфильтрацией, гиперкератозом, шелушением и рубцовой атрофией кожи;
- люпус-хейлит - выраженное покраснение губ с сероватыми чешуйками, корочками, эрозиями, с последующим развитием очагов атрофии на красной кайме губ;
- капилляриты - в области подушечек пальцев, на ладонях, подошвах имеются красные отечные пятна с телеангиэктазиями, атрофией кожи;
- энантема слизистой оболочки полости рта - участки эритемы с геморрагиями и эрозиями;

- буллезные, узловатые уртикарные, геморрагические высыпания, сетчатое ливедо с изъязвлениями кожи;
- трофические нарушения - сухость кожи, выпадение волос, ломкость, хрупкость ногтей;
- на слизистой оболочке полости рта и носа - эрозивные, язвенные очаги, белесоватые бляшки, эритематозные пятна, возможна перфорация перегородки носа;
- при подострой системной красной волчанке имеются кольцевидные высыпания с телеангиэктазиями, депигментацией в центре. Они располагаются на лице, шее, груди, конечностях. Подобные изменения кожи часто наблюдаются у больных с HLA DR₃ и B₈

Поражение костно-суставной системы проявляется следующими признаками:

- боли в одном или нескольких суставах интенсивные и длительные;
- симметричный полиартрит с вовлечением проксимальных межфаланговых суставов кистей, пястно-фаланговых, запястно-пястных, коленных суставов;
- выраженная утренняя скованность пораженных суставов;
- развитие сгибательных контрактур пальцев рук вследствие тендинитов, тендовагинитов;
- формирование ревматоидноподобной кисти за счет изменений в периартикулярных тканях; эрозии суставных поверхностей нехарактерны (могут быть лишь у 5% больных);
- возможно развитие асептических некрозов головки бедренной кости, плечевой и других костей.

Поражение мышц проявляется миалгиями, выраженной мышечной слабостью, иногда развивается полимиозит, подобный дерматомиозиту.

Поражение легких проявляется следующими признаками:

- сухой или выпотной плеврит с болями в груди и выраженной одышкой при накоплении большого количества жидкости; как правило, наблюдается двусторонний плеврит;
- волчаночный пневмонит (легочной васкулит) характеризуется одышкой, сухим кашлем, иногда кровохарканьем; при рентгенологическом исследовании легких выявляются дисковидные ателектазы в нижних отделах, иногда видны инфильтративные тени. При хроническом течении люпус-пневмонита наблюдается поражение интерстициальной ткани легких с усилением легочного рисунка;
- синдром легочной гипертензии;
- возможна тромбоэмболия легочной артерии.

Поражение сердечно-сосудистой системы. Возможно развитие перикардита, но чаще всего наблюдается перикардит, обычно сухой, но иногда развивается тяжелый экссудативный перикардит. При высокой степени активности наблюдается диффузный миокардит, осложняющийся недостаточностью кровообращения.

Поражение эндокарда (эндокардит Либмана-Сакса) наблюдается при перикардите и приводит к поражению клапанного аппарата сердца. Чаще формируется митральная недостаточность, реже - недостаточность клапана аорты. Пороки сердца дают при аускультации соответствующие шумы (систолический шум в области верхушки сердца при митральной недостаточности, диастолический шум над аортой при недостаточности клапана аорты). Бородавчатые наложения на клапанах могут определяться при эхокардиоскопии.

Поражаются сосуды, преимущественно артерии среднего и мелкого калибра. Имеются сообщения о вовлечении в патологический процесс подключичной артерии, коронарных артерий, что может привести к развитию инфаркта миокарда. Достаточно часто наблюдаются

тромбофлебиты поверхностных вен плеча, передней поверхности грудной клетки.

Поражение желудочно-кишечного тракта и печени. Больных беспокоят тошнота, рвота, отсутствие аппетита. Поражение пищевода проявляется его дилатацией, эрозивными изменениями слизистой оболочки. Нередко обнаруживаются изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Поражение сосудов брыжейки приводит к сильным болям в животе, преимущественно вокруг пупка (абдоминальный криз), ригидности мышц брюшного пресса.

Поражение печени проявляется клиникой волчаночного гепатита (увеличение печени, желтуха различной выраженности, повышение содержания в крови аминотрансфераз).

Поражение почек (люпус-нефрит)

Согласно современной морфологической классификации, одобренной Международным обществом нефрологов (ISN) в 2004 г., также выделяют 6 классов ВН (табл. 1).

Табл. 1. Классификация волчаночного нефрита, ISN, 2004 г.

Класс	Описание
I	Нормальные клубочки при световой микроскопии
II	Расширение и/или гиперклеточность мезангия
III	Очаговый (<50% клубочков) пролиферативный ломерулонефрит, активный (А) и/или хронический (С)
IV	Диффузный (>50% клубочков) пролиферативный ломерулонефрит с фокальными или глобальными изменениями, А, А/С, С
V	Мембранозный, ± изменения III или IV класса
VI	Склерозирующий (>90% склерозированных клубочков)

Имеются определенные корреляции между клиническими и морфологическими проявлениями ВН (табл. 2).

Табл. 2. Клинические проявления при различных морфологических классах (по С. Ponticelli)

Класс	Клинические проявления
I и II	Мочевой синдром отсутствует или небольшая протеинурия
III	Протеинурия + гематурия, НС у 1 /3 больных, ПН редко
IV	НС, гематурия, ЛГ и ПН у большинства больных
V	Протеинурия, НС у 2/3 больных, АГ и ПН у 25% больных
VI	Тяжелая ПН у большинства больных

Волчаночный нефрит проявляется следующими клиническими формами (М. М. Иванова, 1994):

- быстро прогрессирующий волчаночный нефрит (тяжелый нефротический синдром, злокачественная артериальная гипертензия, быстрое развитие почечной недостаточности);
- нефротическая форма гломерулонефрита (в отличие от неволчаночного нефрита, протеинурия менее выражена, чаще наблюдаются артериальная гипертензия и гематурия, менее выражена гиперхолестеринемия);
- активный волчаночный нефрит с выраженным мочевым синдромом (протеинурия больше 0.5 г/сут, микрогематурия, лейкоцитурия);
- нефрит с минимальным мочевым синдромом - протеинурия меньше 0.5 г/сут, микрогематурия - единичные эритроциты в поле зрения, небольшая лейкоцитурия, артериальное давление нормальное.

М.М.Иванова (1994) приводит следующие критерии активности люпус-нефрита:

1) Клинико-лабораторные критерии

Протеинурия 1 г/сут; эритроцитурия 10,000 в 1 мкл мочи; цилиндры гиалиновые и зернистые > 250 в 1 мкл мочи; повышение уровня креатинина в сыворотке крови; снижение клубочковой фильтрации.

2) Иммунологические критерии с иммуноморфологией

Низкий уровень СН₅₀ в сочетании с высокими титрами антител к ДНК, резкое снижение содержания компонентов комплемента С₃, С₄;

высокий уровень ЦИК; депозиты IgG и C₃ на базальной мембране клубочков; депозиты IgG и C₃ в дермоэпидермальном соединении.

3) Морфологические критерии активности нефрита

Фибриноидные изменения петель; фибриноидный некроз; гематоксилиновые тельца; полулуния; гиалиновые тромбы; интракапиллярная клеточная пролиферация; интерстициальная инфильтрация; плазмоклеточная, лимфоцитарная; тромбоцитарные тромбы; артерииты, артериолиты.

Поражение нервной системы наблюдается почти у всех больных и обусловлено васкулитами, тромбозами, инфарктами и геморрагиями в различных отделах головного мозга. В последние годы большая роль в поражении нервной системы отводится антинейрональным антителам, которые поражают мембраны нейронов.

Поражение нервной системы может иметь следующие клинические проявления: головные боли, психические расстройства, судорожный синдром (по типу височной эпилепсии), нарушение функции черепно-мозговых нервов, мононейропатии, полинейропатии, нарушение мозгового кровообращения (вследствие тромбозов, геморрагии). Редко наблюдается миелит.

Лабораторные данные

1. Общий анализ крови: почти у всех больных значительное повышение СОЭ, более чем у половины - лейкопения со сдвигом в формуле крови до промиелоцитов, миелоцитов и юных в сочетании с лимфопенией, довольно часто - гипохромная анемия, в редких случаях развивается гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса, может иметь место тромбоцитопения. Патогномонично определение большого количества LE-клеток. LE-клетки - это зрелые нейтрофилы, цитоплазма которых почти целиком заполнена фагоцитированным ядром погибшего лейкоцита, собственное ядро при этом оттеснено к периферии (диагностически значимо обнаружение не менее 5 LE-клеток на 1000 лейкоцитов). LE-клетки

образуются при наличии антител, реагирующих с комплексом ДНК-гистон и комплемента.

2. Единичные волчаночные клетки встречаются и при других заболеваниях. Могут определяться также свободно лежащие разрушенные ядра лейкоцитов (гематоксилиновые, волчаночные тельца), иногда окруженные лейкоцитами - феномен розетки.

Клинические варианты

В.А.Насонова (1972) выделяет варианты течения системной красной волчанки (острое, подострое, хроническое) по началу заболевания и дальнейшему прогрессированию.

При остром течении начало болезни внезапное, температура тела высокая, характерны острый полиартрит с резкой болью в суставах, выраженные кожные изменения, тяжелые полисерозиты, поражение почек, нервной системы, трофические нарушения, похудание, резкое увеличение СОЭ, панцитопения, большое количество LE-клеток в крови, высокие титры АНФ (антинуклеарный фактор). Длительность заболевания 1-2 года.

Подострое течение характеризуется постепенным развитием, суставным синдромом, нормальной или субфебрильной температурой тела, кожными изменениями. Активность процесса в течение значительного времени минимальная, ремиссии продолжительны (до полугода). Однако постепенно процесс генерализуется, развивается множественное поражение органов и систем.

Хроническое течение проявляется моно- или малосиндромностью в течение многих лет. Общее состояние долго остается удовлетворительным. На ранних этапах наблюдаются кожные изменения, суставный синдром. Процесс медленно прогрессирует, и в дальнейшем поражаются многие органы и системы.

Диагностические критерии системной красной волчанки по В. А. Насоновой.

I. Большие диагностические критерии

1. «Бабочка» на лице;
2. люпус-артрит;
3. люпус-пневмонит;
4. LE-клетки в крови (в норме - отсутствуют; до 5 на 1000 лейкоцитов - единичные, 5-10 на 1000 лейкоцитов - умеренное количество, больше 10 - большое количество);
5. АНФ в большом титре;
6. аутоиммунный синдром Верльгофа;
7. Кумбс-положительная гемолитическая анемия;
8. люпус-нефрит;
9. гематоксилиновые тельца в биопсийном материале: набухшие ядра погибших клеток с лизированным хроматином;
10. характерная патоморфология в удаленной селезенке («луковичный склероз» - слоистое кольцевидное разрастание коллагеновых волокон в виде муфты вокруг склерозированных артерий и артериол) или при биопсиях кожи (васкулиты, иммунофлюоресцентное свечение иммуноглобулинов на базальной мембране в области дермоэпидермального стыка), почки (фибриноид капилляров клубочков, гиалиновые тромбы, феномен «проволочных петель» - утолщенные, пропитанные плазменными белками базальные мембраны гломерулярных капилляров), синовии, лимфатического узла.

II. Малые диагностические критерии

1. Лихорадка более 37.5 °C в течение нескольких дней;
2. немотивированная потеря массы (на 5 кг и более за короткое время) и нарушение трофики;
3. капилляриты на пальцах;
4. неспецифический кожный синдром (многоформная эритема, крапивница);
5. полисерозиты - плеврит, перикардит;

6. лимфаденопатия;
7. гепатоспленомегалия;
8. миокардит;
9. поражение ЦНС;
10. полиневрит;
11. полимиозиты, полимиалгии;
12. полиартралгии;
13. синдром Рейно;
14. увеличение СОЭ (свыше 20 мм/ч);
15. лейкопения (меньше $4 \cdot 10^9/\text{л}$);
16. анемия (гемоглобин меньше 100 г/л);
17. тромбоцитопения (меньше $100 \cdot 10^9/\text{л}$);
18. гипергаммаглобулинемия (более 22%);
19. АНФ в низком титре;
20. свободные LE-тельца;
21. стойко положительная реакция Вассермана;
22. измененная тромбоэластограмма.

Диагноз системной красной волчанки достоверен при сочетании трех больших признаков, причем один обязательный - наличие «бабочки», LE-клеток в большом количестве или АНФ в высоком титре, гематоксилиновых телец. При наличии только малых признаков или при сочетании малых признаков с люпус-артритом диагноз системной красной волчанки считается вероятным.

Следует учитывать также диагностические критерии АРА. Наличие 4^{-x} признаков из 11 делает диагноз СКВ достоверным.

**Диагностические критерии системной красной волчанки, АСР
(1982), обновленные АСР (1997)**

Критерий	Значение
Высыпания на	Фиксированная эритема, плоская или возвышающаяся

скулах и щеках	над кожей, не затрагивающая носогубные складки
Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнятые пятна с прилегающими чешуйками и фолликулярными пробками, со временем развиваются атрофические рубцы
Фотосенсибилизация	Кожные высыпания в результате необычной реакции на солнечный свет - необходима запись в истории болезни или же фотосенсибилизация должна наблюдаться врачом
Изъязвления в полости рта	Изъязвления в полости рта или носоглотке, обычно болезненные, должны наблюдаться врачом
Артрит	Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов, с болезненностью, припуханием или выпотом
Серозит	Плеврит - плевритические боли или шум трения плевры, выслушивается врачом или имеются инструментальные доказательства плеврального выпота или Перикардит - документированный инструментально или выслушиваемый врачом шум трения перикарда
Почечные нарушения	Стойкая протеинурия более 0.5 г/сут или цилиндрурия (эритроцитарные, зернистые, смешанные)
Неврологические нарушения	Судороги, припадки - при отсутствии приема некоторых препаратов или каких-либо известных нарушений метаболизма (уремия, кетоацидоз, электролитный дисбаланс) или психозы (при тех же условиях)
Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом или лейкопения (< 4000 в 1 мкл в двух или более анализах) или лимфопения (< 1500 клеток в 1 мкл в двух или более анализах) или тромбоцитопения (< 100,000 в 1 мкл)
Иммунологические нарушения	<p>Положительные LE-тест или повышенные титры антител к нативной ДНК или антитела к антигену Смита (он содержит U₁рибонуклеопротеин-эпитоп и несколько других насыщенных уридином рибонуклеопротеинов). Положительная находка к антифосфолипидным антител, что базируется на:</p> <ul style="list-style-type: none"> • патологических уровнях в сыворотке антикардиолипидных антител IgG или IgM • положительный результат теста на волчаночный антикоагулянт при использовании стандартных методов. • ложно-положительные реакции на сифилис в течение не менее 6 месяцев

Антинуклеарные антитела	Повышенные титры АНАТ, выявляемые с помощью иммунофлюоресценции при отсутствии приема препаратов, способных индуцировать волчаночноподобный синдром
-------------------------	---

Примечание: дискоидные очаги волчанки - кожная (не генерализованная) форма волчанки, проявляющаяся отдельными очагами поражениями кожи на открытых участках тела - лице, шеи, ушных раковинах, губах.

Диагностические критерии системной красной волчанки, ACR 23 июня 2018г.

Клинические кластеры Баллы	Иммунологические кластеры Баллы
Конституционный кластер: Лихорадка 2	Кластер Антифосфолипидных антител: Антикардиолипин IgG > 40 GPL единиц или анти-β2GP1 IgG > 40 единиц или положительный волчаночный антикоагулянт 2
Кожный кластер: Безрубцовая алопеция 2 Язвы ротовой полости 2 Подкожная острая или дискоидная волчанка 4 Острая кожная волчанка 6	Кластер комплемент протеинов: Низкий C3 или низкий C4 3 Низкий C3 и низкий C4 4
Кластер артрита: Синовит в как минимум 2х суставах, либо болезненность в как минимум 2х суставах, и как минимум 30ти	Кластер высокоспецифичных антител: Антитела против двуцепочной ДНК 6

Минутная скованность 6	Антитела к антигену Смита 6
Неврологический кластер: Делирий 2 Психоз 3 Судороги 5	
Кластер серозита: Плевральный или перикардальный выпот 5 Острый перикардит 6	
Гематологический кластер: Лейкопения 3 Тромбоцитопения 4 Аутоиммунный гемолиз 4	
Почечный кластер: Протеинурия > 0,5 грамм/24 часа 4 Класс II или V волчаночный нефрит 8 Класс III или IV волчаночный нефрит 10	

Все пациенты, которым по новой классификации устанавливается диагноз системной красной волчанки должны иметь сывороточный титр Антиядерных антител (ANA) как минимум 1 : 80 по иммунофлуоресценции на человеческих эпителиальных клетках 2го типа (human epithelial type 2 cells) или на эквивалентном положительном тесте. В дополнение, у пациента должно быть как минимум 10 баллов из указанных в таблице критериев. Критерий не считается, если у данного критерия имеется более вероятное объяснение, чем системная красная волчанка. Однократное

проявление критерия является достаточным, чтобы засчитать соответствующие баллы, и момент когда критерий у пациента становится положительным не обязательно должен накладываться на моменты когда другие критерии становятся положительными. По новой классификации, установление диагноза системной красной волчанки требует наличие баллов как минимум из одного клинического кластера. Если у пациента имеется более одного критерия из данного кластера, то берется критерий с наибольшим количеством баллов.

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

Синдром и клинические проявления		Б а л л ы
1. Общие проявления (любые из перечисленных ниже *0,5 балла)		
Лихорадка	Утренняя температура выше 37,5°C, не связанная с инфекцией	
Усталость	Субъективное ощущение повышенной утомляемости	
2. Суставные проявления (любые из перечисленных ниже* 0,5 балла)		
Артрит	Неэрозивный артрит с поражением двух и более периферических суставов (запястья, дистальные или проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые)	
Артралгии	Локализованная боль без объективных симптомов воспаления двух и более периферических суставов	
3а. Активные кожно-слизистые проявления		
Эритематозная сыпь в скуловой области	Фиксированная эритема — плоская или возвышающаяся в скуловой	

	области с тенденцией к распространению на носогубную область	
Генерализованная сыпь	Пятнисто-папулезная сыпь, не связанная с приемом лекарств. Может быть на любом участке тела вне зависимости от пребывания на солнце	
Дискоидная сыпь	Эритематозная или депигментированная возвышающаяся бляшка с приросшей кератической чешуйкой или фолликулярной пробкой	
Кожный васкулит	Включая дигитальные язвы, пурпуру, крапивницу, буллезные высыпания	
Язвы ротовой полости	Язвы во рту или носоглотке, обычно безболезненные, обнаруживаемые врачом	
3б. Развитие кожно-слизистых проявлений (* 1 балл, если вышеназванные признаки появляются вновь; если отмечается нарастание выраженности признаков после последнего наблюдения, то + 1 балл)		
4. Миозит (* 2 балла, если подтвержден повышенными уровнями креатинфосфокиназы и/или методом электромиографии, или гистологическим исследованием)		
5. Перикардит (* 1 балл, если подтвержден с помощью электро- или эхокардиографии, или выслушивается шум трения перикарда при аускультации)		
6. Кишечные проявления (любые из перечисленных ниже * 2 балла)		
Васкулит кишечника	Очевидные признаки острого васкулита кишечника	
Асептический перитонит	Выпот в брюшной полости при отсутствии инфекции	
7. Легочные проявления (любые и перечисленных ниже * 1 балл)		
Плеврит	Адгезивный или экссудативный, подтвержденный аускультативно или рентгенологически	
Пневмонит	Единичные или множественные затемнения на рентгенограмме,	

	отражающие активность заболевания и не связанные с инфекцией	
Прогрессирующая одышка	-	
8. Психоневрологические проявления (любые из следующих * 2 балла)		
Головная боль/мигрень	Недавно развившаяся, стойкая или персистирующая, малочувствительная к анальгетикам, но чувствительная к глюкокортикостероидам	
Эпилепсии	Малые или большие припадки и хореокинетический синдром, не являющиеся следствием побочного действия лекарств и метаболических нарушений	
Инсульт	-	
Энцефалопатия	Снижение памяти, ориентации, восприятия, способности к счету	
Психозы	При отсутствии действия лекарств	
9а. Почечные проявления (любые из перечисленных ниже * 0,5 балла)		
Протеинурия	Суточная протеинурия более 0,5 г/сут	
Мочевой осадок	Эритроцитурия, цилиндрурия	
Гематурия	Макроскопическая или микроскопическая	
Повышение уровня креатинина или снижение клиренса креатинина	-	
9б. Развитие почечных проявлений (* 2 балла, если любой из вышеперечисленных признаков поражения почек выявляют вновь или наблюдают ухудшение по сравнению с последним наблюдением)		
10. Гематологические признаки (любые из перечисленных ниже * 1 балл)		
Негемолитическая анемия	Кумбс-негативная гипохромная или нормохромная анемия без ретикулоцитоза	
Гемолитическая анемия	Кумбс-позитивная гемолитическая анемия с ретикулоцитозом	
Лейкопения	Менее 3500, или лимфопения менее	

	1500 в мкл	
Тромбоцитопения	Менее 100 000 в мкл	
11. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)		
> 25 мм/ч при отсутствии других причин		
12а. Гипокомплементемия (любые из перечисленных ниже * 1 балл)		
C3	Радиальная диффузия или нефелометрия	
CН50	Стандартный гемолитический метод	
12б. Развивающаяся гипокомплементемия (
1 балл при значительном снижении уровня комплемента (C4) по сравнению с последним наблюдением		
Финальный счет		

Если миозит, психоневрологические и почечные симптомы — единственные проявления среди пунктов 1–10, следует добавить 2 балла. Если суммарный балл — не целое число, то округлить до меньшего числа при значении < 6 и до большего числа при значении > 6. Если суммарный балл > 10, округлить до 10. Интерпретация: 0–5 баллов — минимальная степень активности; 6–9 баллов — средняя степень активности; 10 и более баллов — высокая степень активности.

Примечание. Оценка активности системной красной волчанки по шкале ECLAM применяется для контроля эффективности проводимой терапии.

Оценка активности системной красной волчанки по клиническим проявлениям

Степень активности	Клинические проявления
Высокая активность (III степень)	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая лихорадка • Выраженные изменения со стороны внутренних органов (нефрит с нефротическим синдромом, эндомиокардит,

	<p>экссудативный перикардит и/или плеврит); тяжелое поражение центральной нервной системы, кожи (дерматит), опорно-двигательного аппарата (острый полиартрит и/или полимиозит)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) более 45 мм/ч • Антинуклеарный фактор (АНФ) и антитела к ДНК — в высоком титре • Значительное снижение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов С3, С4 • «Волчаночный криз»: функциональная недостаточность какого-либо органа на фоне чрезмерно высокой активности патологического процесса
<p>Умеренная активность (II степень)</p>	<p>Лихорадка обычно субфебрильная</p> <ul style="list-style-type: none"> • Полиартралгии или полиартрит • Дерматит • Умеренная реакция со стороны серозных оболочек • Нефрит без нефротического синдрома и нарушения почечных функций • СОЭ повышена в пределах 25–45 мм/ч • АНФ, антитела к ДНК, циркулирующие иммунные комплексы — в умеренном титре
<p>Низкая активность (I степень)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Общее состояние пациента обычно не нарушено

	<ul style="list-style-type: none"> • Лабораторные показатели изменены мало • Признаки поражения внутренних органов определяются только при комплексном инструментальном обследовании • Неяркие проявления кожного и суставного синдромов
Ремиссия	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие у пациента клинических и лабораторных признаков активности процесса

Для дискоидной красной волчанки характерны три кардинальных признака: эритема, гиперкератоз (шелушение кожи), атрофия.

1. Общий анализ мочи

2. Биохимический анализ крови: гиперпротеинемия и диспротеинемия, главным образом за счет гипергаммаглобулинемии. В α -глобулиновой фракции находится волчаночный фактор, ответственный за образование LE-клеток, и другие антикуклярные факторы. Выражены биохимические признаки воспаления: повышено содержание сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, гаптоглобина появляется С-реактивный протеин.

3. Иммунологические исследования крови: криопреципитины, антитела к ДНК, антинуклеарный фактор (АНФ). Антитела к ДНК определяются реакцией пассивной гемагглютинации, в которой бараньи эритроциты нагружены ДНК, а также методом радиоиммунного связывания меченой по йоду нДНК и иммунофлюоресценции. У 30-40% больных определяются антитела к антигену Смита (разновидность антинуклеарных антител). АНФ является IgG, направленным против ядер клеток больного, определяется иммунофлюоресцентным методом. В качестве антигенного материала берут срезы крысиной печени, богатой ядрами, на которые

наслаивают сыворотку больного и меченые флюоресцином антиглобулины. Для СКВ наиболее характерно периферическое, краевое свечение, обусловленное наличием антител к ДНК, и высокий титр этой реакции, более 1:1000. Целесообразно исследование комплемента C_{H50} и его компонентов, снижение которых коррелирует с активностью люпус-нефрита. Нередко имеет место снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, в том числе Т-супрессоров, и гиперфункционирование В-лимфоцитов, гипер- и дисиммуноглобулинемия (увеличение содержания в крови IgG, IgM). С помощью специальных методов выявляют антитела к лейкоцитам (гранулоцитам, В-клеткам, Т-клеткам), тромбоцитам.

4. Серологические исследования крови - возможна положительная реакция Вассермана.

5. Исследование биопсийного материала почек, кожи, лимфатических узлов, синовии выявляет характерные гистологические изменения: патологию ядер, волчаночный гломерулонефрит, васкулиты, дезорганизацию соединительной ткани, положительные результаты иммунофлюоресценции.

6. Достаточно часто в сыворотке крови больных системной красной волчанкой обнаруживаются:

1. антитела к факторам свертывания VIII, IX и XII (повышают риск кровотечений и вызывают тромбоцитопению);

2. антитела к фосфолипидам (задерживают выделение простаглицлина из эндотелия, что повышает агрегацию тромбоцитов и предрасполагает к тромбозам).

7. Исследование спинномозговой жидкости (при поражении нервной системы): повышение содержания белка (0.5-1 г/л), плеоцитоз, повышение давления, снижение содержания глюкозы, увеличение уровня IgG (концентрация его выше 6 г/л всегда указывает на поражение ЦНС при системной красной волчанке).

8. Компьютерная томография головного мозга: при поражении нервной системы выявляются небольшие зоны инфаркта и геморрагии в головном мозге, расширение борозд, церебральная атрофия через 5.5 лет от начала системной красной волчанки, кисты головного мозга, расширение подпаутинных пространств, желудочков и базальных цистерн.

9. Рентгенография суставов: эпифизарный остеопороз преимущественно в суставах кистей, реже - в запястно-пястных и лучезапястных суставах, истончение субхондральных пластинок, мелкие узурсы суставных костей (лишь в 1-5% случаев) с подвывихами.

10. Биопсия синовиальной оболочки: острый или подострый синовит с «бедной» клеточной реакцией, значительной ядерной патологией и обнаружением гематоксилиновых телец.

11. Исследование синовиальной жидкости: жидкость прозрачная, вязкая, с небольшим числом лейкоцитов и преобладанием мононуклеарных клеток.

Исследования, проводимые в целях установления диагноза:

- **определение антинуклеарного фактора;**
- **определение антител к Sm-антигену;**
- **проведение реакции Кумбса;**
- **определение антител к двуспиральной ДНК;**
- **проведение теста на выявление волчаночного антикоагулянта;**
- **Антикардиолипин IgG;**
- **комплемент протеинов;**
- **проведение реакции Вассермана;**
- **определение антинейтрофильных цитоплазматических антител SLC70 и антител к рибонуклеопротеину;**
- **определение скорости клубочковой фильтрации почек;**
- **определение антител к РНК-полимеразе (Ro-антигену) и протеину, входящему в состав РНК (La-антигену);**

Дифференциальная диагностика

Системную красную волчанку дифференцируют с другими диффузными болезнями соединительной ткани, а также с ревмокардитом, затяжным септическим эндокардитом, ревматоидным артритом, гемобластозами, лекарственной болезнью. При дифференциальной диагностике системной красной волчанки и ревмокардита учитывают наличие у больных системной красной волчанкой лейкопении, тромбоцитопении, отсутствие у них пресистолического шума, низкие титры противострептококковых антител, сочетание кардиальной патологии с лимфаденопатией, протеинурией. При дифференциальном диагнозе с затяжным септическим эндокардитом ориентируются на результаты бактериологического исследования крови, часто аортальный порок встречается при септическом эндокардите.

Отличие хронического полиартрита при системной красной волчанке от ревматоидного артрита (М. М. Иванова, 1994)

Признаки	Системная красная волчанка	Ревматоидный артрит
Характер поражения суставов	Мигрирующий	Прогрессирующий
Утренняя скованность	Характерна	Выражена
Преходящие сгибательные контрактуры	Характерны	Нехарактерны
Деформация суставов	Минимальная, поздняя	Значительная
Механизм развития деформаций	Преимущественное поражение связочного аппарата и мышц	Деструкция сухожильно-суставных поверхностей
Нарушение функции	Незначительное	Значительное
Эрозии костей	Нехарактерны	Типичны
Анкилозы	Несвойственны	Характерны

Морфологическая картина	Подострый синовит с ядерной патологией	Хронический гиперпластический синовит с образованием паннуса
Ревматоидный фактор	Обнаруживается непостоянно, в низких титрах у 5-25% больных	Стойкий, в высоких титрах у 80% больных
Положительный LE-клеточный тест	У 86% больных	У 5-15% больных

В отличие от ревматоидного артрита суставной синдром при системной красной волчанке часто сочетается с полисерозитом, поражением кожи и не является основным симптомом заболевания. При дифференциальном диагнозе системной красной волчанки и некоторых гемобластозов (острый лейкоз, миеломная болезнь, лимфогранулематоз) следует основываться на данных морфологического исследования костного мозга и лимфатических узлов. Лекарственная болезнь нередко напоминает системную красную волчанку. Правильному диагнозу способствует иногда наблюдение за течением заболевания, частое поражение почек и наличие большого количества LE-клеток при системной красной волчанке.

Настоятельно рекомендуется при подозрении на наличие СКВ у пациента исключить заболевания, которые могут протекать с похожей клинической симптоматикой:

- системный ювенильный идиопатический артрит;
- ювенильный дерматомиозит;
- острая ревматическая лихорадка;
- болезнь Шенлейна–Геноха;
- первичный антифосфолипидный синдром;
- узелковый полиартериит;
- микроскопический полиангиит;
- системный склероз и др.;
- гематологические заболевания (гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура);

- лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, лимфома);
- инфекции (боррелиоз или болезнь Лайма);
- вирусные гепатиты В и С с внепеченочными проявлениями;
- туберкулез;
- сифилис;
- иерсиниоз;
- вирус иммунодефицита человека;
- воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит с системными проявлениями, болезнь Крона);
- болезни почек (гломерулонефрит и др.);
- инфекционный эндокардит;
- лекарственная волчанка и паранеопластический волчаночноподобный синдром.

Лечение

Терапия системной красной волчанки включает комплекс мероприятий, направленных на подавление активности процесса, борьбу с осложнениями, повышение иммунобиологических свойств организма. Средством выбора при лечении больных системной красной волчанкой в настоящее время являются глюкокортикоидные гормоны. Абсолютным показанием к назначению глюкокортикоидов являются острая, подострая и обострение хронической системной красной волчанки. Из всех препаратов отдают предпочтение преднизолону, вызывающему меньше побочных эффектов.

Доза препарата зависит от остроты течения и активности процесса.

- Больным с острым и подострым течением при III степени активности назначают 40-60 мг преднизолона в сутки,
- при II степени активности — 30-50 мг.

При выборе дозы следует также руководствоваться характером органических поражений. При активном полиартрите назначаются малые и средние дозы преднизолона (20-30 мг), при поражении центральной нервной системы, нефротическом синдроме назначаются высокие дозы преднизолона — 50-60 мг. После подавления активности дозу постепенно снижают и переходят на поддерживающую терапию малыми дозами (10-20 мг). Дозу преднизолона снижают на 2-2,5 мг в неделю, а в дальнейшем на 2,5 мг в месяц. Существует метод применения ударных доз глюкокортикоидов у больных системной красной волчанкой (пульс-терапия). При этом вводят капельно в течение 30-40 мин преднизолон или 6-метилпреднизолон в дозе 800-1000 мг в сутки в течение 3 дней. В последующем больным назначают или возобновляют применение глюкокортикоидов внутрь в дозе 40-60 мг. Иммунодепрессанты или цитостатики применяют у больных системной красной волчанкой при неэффективности или малой эффективности преднизолона, а также при необходимости продолжения терапии в случае осложнений, вызванных глюкокортикоидами. Наиболее эффективны азатиоприн и циклофосфан. Производные 4-аминохинолинового ряда (хлорохин, делагил) показаны при хроническом течении системной красной волчанки с поражением кожи и суставов. Эти препараты могут применяться в сочетании с глюкокортикоидными гормонами, что позволяет уменьшить дозу гормонов. Из группы нестероидных противовоспалительных препаратов при системной красной волчанке применяют салицилаты, пиразолоновые препараты, индометацин в обычных дозировках. Эти препараты усиливают эффект глюкокортикоидов. При поражении почек, а также при наличии ДВС-синдрома применяют антикоагулянты (гепарин), препараты, угнетающие агрегацию тромбоцитов (курантил, персонтин), улучшающие микроциркуляцию (реополиглюкин, трентал). В некоторых случаях, резистентных к проводимой терапии, показано проведение плазмафереза — удаления в больших количествах плазмы больных или гемосорбции.

Совершенствование знания иммунопатогенеза СКВ повлекло за собой разработку и внедрение принципиально нового направления – применение генно–инженерных биологических препаратов. Хорошо известно, что фундаментальное значение при аутоиммунных заболеваниях, и в первую очередь при СКВ, имеют В–клетки, ответственные за синтез аутоантител и презентирование аутоантигенов Т–клеткам. Ритуксимаб представляет собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам лимфоцитов – CD20. Действие ритуксимаба направлено на подавление активности В–клеток за счет антитело–зависимой клеточной и комплемент–зависимой цитотоксичности, ингибции клеточной пролиферации и индукции апоптоза В–лимфоцитов. Основной мишенью ритуксимаба являются клетки–предшественники, незрелые, зрелые В–лимфоциты, за исключением плазматических клеток, на мембранах которых CD20 не экспрессируется. Показанием к назначению препарата в подавляющем большинстве случаев явилось тяжелое течение заболевания, рефрактерное к стандартным методам лечения. Клинический эффект ритуксимаба сопровождается положительной динамикой морфологических изменений в клубочках по данным повторных биопсий. Наряду с подавлением активности волчаночного нефрита, отмечается действие ритуксимаба на экстраренальные проявления СКВ (кожный синдром, поражение ЦНС, артрит).

Белимумаб (Belimumab, BENLYSTA, GlaxoSmithKline) – полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1 λ), предотвращают взаимодействие pBLyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток [28, 29], что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител. Кроме того, блокада BLyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировке В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтезу «провоспалительных»

цитокинов (ИЛ21, ИЛ17 и др.), которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ. Белимумаб – первый ГИБП, который специально разработан для лечения СКВ.

Санаторно-курортное лечение больным не показано. Больным нужно избегать инсоляции, переохлаждения, введения различных вакцин и сывороток, физиотерапевтических процедур. Больные системной красной волчанкой должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением. Прогноз при системной красной волчанке, особенно при остром течении, неблагоприятный. При современных методах лечения системной красной волчанки значительно увеличивается продолжительность жизни больных (до 10 и более лет).

Лечение в случае кризисов

1. Аутоиммунный криз

1. ГКС в высоких дозах, в том числе и пульстерапия.
2. а) комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом (в 1-й день в / в 1000 мг метилпреднизолона и 1000 мг циклофосфамида, в последующие 2 суток по 1000 мг метилпреднизолона)
б) комбинация ГКС в высоких дозах с циклоспорином А (5 мг / кг / сут в течение 6 недель).
3. Плазмаферез.

2. Церебральный криз

1. Комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом.
2. Циклофосфамид в / в 2 г 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем - 200 мг 1 раз в неделю в течение 2-2,5 лет.
3. Плазмаферез.

3. Гематологический криз

1. ГКС в высоких дозах, в том числе и пульс-терапия.
2. Комбинация ГКС в высоких дозах с циклоспорином А (5 мг / кг / сут в течение 6 недель).

3. Иммуноглобулин в / в 0,4 г / кг массы тела в течение 5 дней.

Профилактика. Первичная профилактика красной волчанки, должна проводиться в отношении родственников I степени родства, составляющих группу риска, особенно имеющих антигены HLA: A1, A3, B8, B15, B35. Диспансерное наблюдение устанавливается за гомозиготными близнецами, у которых имеются другие ревматические заболевания, повышенная чувствительность. Лицам из группы риска по возможности следует отказаться от антибиотиков, сульфаниламидов, иммунных препаратов, избегать инсоляции, охлаждения, физиотерапии. Противопоказана работа в горячих цехах, на открытом воздухе. В осенне-зимний период показана витаминотерапия (эссенциале, пангексавит, декамевит).

С профилактической целью кожу необходимо защищать от солнечной инсоляции и тепловых лучей. С этой целью рекомендуют кремы фо-гем, квант, луч, весна, а также пасты, содержащие салол, триэтаноламиновою соль парааминобензойной кислоты в концентрации 5-10%.

Общие правила, рекомендованные всем пациентам

- защита от солнца - избегая быть на солнце во время его наибольшей активности (особенно летом между 11 и 15), носить соответствующую одежду, головные уборы и солнцезащитные очки, применять солнцезащитный крем и бальзам для губ с УФ-фильтром (SPF > 30), планировать отпуск в местах без высокого воздействия солнца

- избегание стресса, отдыха
- регулярная, умеренная физическая активность
- профилактики атеросклероза, включая путем здорового питания, поддержания надлежащего веса тела, остановки курения
- профилактика остеопороза
- профилактика инфекций путем соблюдения правил гигиены и защитных вакцинаций (в том числе против гриппа, пневмококков). Вакцинация должна проводиться в периоды низкой активности заболевания.

Загрязняющие вещества, содержащие живые микроорганизмы, противопоказаны, особенно у людей, получающих иммунодепрессанты (снижение иммунитета)

- планирование беременности - женщины, планирующие потомство, должны поговорить со своим врачом о раннем прекращении приема некоторых препаратов, которые могут повредить плод, и провести тесты для определения безопасности беременности (такие как оценка функции почек и наличие антифосфолипидных антител). Беременность должна возникать во время ремиссии (желательно, как минимум, полгода). В дополнение к ситуации с обращением за ребенком рекомендуется использовать контрацепцию

- психологическая поддержка - диагностика красной волчанки часто связана с огромным стрессом и страхом на будущее. Это естественный рефлекс, с которым сталкиваются большинство людей, страдающих хронической болезнью.

Прогноз. Следует отметить разнообразие прогноза у больных красной волчанкой. Так, хронический дискоидный рубцующийся эритематоз протекает доброкачественно и крайне редко трансформируется в острую форму. Системная форма болезни, возникшая при обострении хронической дискоидной или, чаще, диссеминированной красной волчанки протекает более благоприятно, чем возникшая спонтанно (форма d'emblee). В последнем случае отмечаются торпидность течения и резистентность к терапии, что обуславливает тяжелый прогноз.

Осуществляются постоянное диспансерное наблюдение за больными всеми формами красной волчанки в период ремиссий и бесплатное лечение больных системной разновидностью красной волчанки.

VI. Перечень контрольных вопросов.

1. Распространенность СКВ.

2. Современные представления об основных причинах возникновения СКВ.
3. Классификация СКВ.
4. Изменение гемодинамики при СКВ.
5. Основные клинические проявления при СКВ.
6. С какими нозологическими формами необходимо проводить дифференциальную диагностику при СКВ .
7. Особенности физикальных методов исследования при СКВ.
8. Рентгенологические изменения при СКВ.
9. Особенности изменений ЭКГ при СКВ.
10. ЭХО-кардиографические признаки при СКВ.
11. Диагностические критерии СКВ.
12. Основные принципы лечения при СКВ.
13. Профилактические мероприятия при СКВ.
14. Прогноз при СКВ.

VII. Примеры тестовых заданий

1. К этиологическим факторам СКВ можно отнести все, кроме:
 - A. РНК-содержащие вирусы;
 - B. Медленные ретровирусы;
 - C. Хламидийная инфекция;
 - D. генетические факторы: HLA A1, B8, DR2, DR3;
2. К провоцирующим факторам СКВ не относится:
 - A. Непереносимость медикаментов;
 - B. Гиперурикемия;
 - C. Вакцинация;
 - D. Фотосенсибилизация, ультразвуковое облучение;
3. Наиболее типичными поражениями кожи при СКВ есть все, кроме:

А. эритематозные пятна с локализацией преимущественно на лице ("бабочка"), шее, грудной клетке, в области локтевых, коленных, голеностопного суставов;

В. капилляриты;

С. буллезные, узелковые, уртикарные, геморрагические высыпания;;

Д. гиперпигментация и депигментация кожи лица и грудной клетки;

4. Наиболее типичными поражениями слизистых оболочек при СКВ есть все, кроме:

А. энантема слизистой оболочки ротовой полости;

В. эрозивные очаги и язвы на слизистой оболочке ротовой полости и носа;

С. белые бляшки на слизистой оболочке ротовой полости и носа;

Д. атрофия слизистой;

5. Артрит при СКВ характеризуется следующими критериями, кроме:

А. симметричный полиартрит с поражением дистальных межфаланговых суставов;

В. симметричный полиартрит с поражением проксимальных межфаланговых суставов, пястно-фаланговых суставов, запястно-пястных суставов;

С. мигрирующий характер поражения суставов;

Д. утренняя скованность;

6. Для вторичного антифосфолипидного синдрома характерно все, кроме:

А. рецидивирующие артериальные и венозные тромбозы;

В. наличие антикардиолипиновых и антител к фосфолипидам;

С. повышение уровня холестерина, фосфолипидов, холестерина ЛПНП;

Д. сетчатое ливедо;

7. К диагностическим критериям СКВ не относится:

А. "Бабочка" на лице;

В. фотосенсибилизация;

С. дискоидная волчанка

Д. синдром Рейно;

8. К диагностическим критериям СКВ не относится:

А. язвы полости рта;

В. склеродактилия;

С. плеврит или перикардит;

Д. судороги или психоз;

9. К диагностическим критериям СКВ не относится:

А. гемолитическая анемия;

В. персистирующая протеинурия и цилиндрурия;

С. лейкопения менее 4000/мм³;

Д. 12 и фолиеводефицитная анемия;

10. На рентгенограмме суставов больных СКВ можно найти все изменения, кроме:

А. эпифизарный остеопороз;

В. истончение субхондральной пластинок;

С. остеосклероз;

Д. мелкие узурсы в незначительном количестве с подвывихом;

11. Какое проявление СКВ (системная красная волчанка) требует применения больших доз глюкокортикостероидов:

А. волчаночный артрит

В. волчаночный нефрит

С. наличие в крови LE клеток

Д. высокая СОЭ

12. При системной красной волчанке наблюдаются все перечисленные патоморфологические изменения, кроме:

А. продуктивных васкулитов головного мозга

В. эндокардита Либмана - Сакса

- C. остеолита ногтевых фаланг пальцев рук
- D. волчаночной нефропатии

13. Все перечисленные положения, касающиеся кожных проявлений системной красной волчанки справедливы, за исключением одного:

A. поражение кожи, волос и слизистых оболочек является одним из наиболее частых проявлений заболевания

B. алопеция может быть локализованной или диффузной

C. фоточувствительность может усиливаться под влиянием лечения аминохинолиновыми препаратами

D. индукция кожи

14. Для системной красной волчанки у мужчин не характерно:

A. снижение содержания в крови тестостерона

B. относительное повышение содержания в крови эстрадиола

C. хроническое течение болезни

D. острое течение болезни

15. Какое из приведенных поражений почек наиболее характерное для системной красной волчанки?

A. Интерстициальный нефрит.

B. Гломерулонефрит.

C. Амилоидоз.

D. Пиелонефрит

16. Укажите приблизительные подавляющие суточные дозы преднизолона для лечения системной красной волчанки I степени активности.

A. 5-10мг.

B. 15-20мг.

C. 30-40 мг.

D. 40-50 мг.

17. Укажите приблизительные подавляющие суточные дозы преднизолона при лечении системной красной волчанки II степени активности.

- A. 15-20 мг.
- B. 30-40 мг.
- C. 60-80 мг.
- D. 90-100 мг.

18. Какому из приведенных вариантов системной красной волчанки противопоказаны цитостатические иммуносупрессоры?

- A. При асептическом некрозе головки бедренной кости.
- B. При развитии энцефаломиелоневрита.
- C. При артериальной гипертензии.
- D. При выраженной анемии.

19. При системной красной волчанке наибольшую диагностическую значимость имеет:

- A. повышение иммуноглобулинов
- B. диспротеинемия
- C. LE-клетки
- D. увеличение СОЭ

20. Применение стероидных (гормональных) противовоспалительных препаратов может вызвать:

- A. усиление тромбообразования
- B. повышение артериального давления
- C. возникновение язвы в желудочно-кишечном тракте
- D. все перечисленное.

Тестовые задачи.

1. Женщина 38 лет находится в клинике по поводу системной красной волчанки, III степени активности, экссудативной эритемы, миокардита, вторичного нефрита. Несмотря на проводимую в течение 4

недель терапию преднизолоном в суточной дозе 1 мг/кг массы тела сохраняются выраженный отечный синдром, артериальная гипертензия, значительная протеинурия. Определите дальнейшую стратегию патогенетической терапии:

- A. Назначение другого кортикостероида
- B. Назначение гепарина
- C. Назначение азатиоприна
- D. Назначение циклофосфана
- E. Назначение плаквенила

2. Женщина 40 лет, жалуется на слабость, быструю утомляемость, повышение температуры тела до 38 °С, высыпания на коже лица, боль в луче-запястных и локтевых суставах. Болеет 3 года. При обзоре: на щеках эритематозные высыпания в виде "бабочки", луче-запястные и локтевые суставы поражены симметрично, припухлые; над легкими шум трения плевры. В крови: анемия, лейкопения, лимфопения. В моче: протеинурия и цилиндрурия. Образование каких антител является наиболее достоверным в механизме развития заболевания?

- A. Образование антител к нативной ДНК.
- B. Образование антител к миоцитам.
- C. Образование антител к эндотелиальным клеткам.
- D. Образование антител к миозину.
- E. Образование ревматоидного фактора.

3. Больная 20 лет, жалуется на боли в мелких суставах кистей, высыпание на лице красного цвета в виде бабочки, повышение температуры до 39° С. Жалобы появились после инсоляции. В крови LE – клетки 15 и 1000 лейкоцитов. Ваш диагноз?

- A. СКВ.
- B. Склеродермия.
- C. Туберкулез.
- D. Ревматоидный артрит.

Е. Ревматизм.

4. У больной 32 лет после перенесенного ОРЗ появилась резкая слабость, температура тела – 39-40⁰С, боль и припухлость мелких и крупных суставов, отек нижних конечностей, эритема в виде “бабочки” на лице, гематурия, лейкопения, гипергаммаглобулинемия, LE – клетки в титре 8:1000 лейкоцитов, антинуклеарный фактор 1:150, феномен “розетки”. Укажите наиболее вероятный диагноз?

А. СКВ, острое течение, а/ф, III ст., гломерулонефрит, артрит.

В. СКВ, подострое течение, а/ф, II ст., генерализованная форма с преобладающим поражением суставов и почек.

С. Острый гломерулонефрит, тяжелое течение.

Д. Недифференцированный коллагеноз, тяжелое течение.

Е. Ревматоидный артрит.

5. Больная 23 лет с диагнозом СКВ в течение 5 лет принимает преднизолон в поддерживающей дозе 5 мг/день. При обострении заболевания доза была увеличена до 60 мг/день. Через неделю появилась резкая слабость, тошнота, боль в эпигастрии, черный кал. Данное ухудшение состояния связано с:

А. Увеличением дозы гормонотерапии.

В. Развитием язвенной болезни желудка как самостоятельного заболевания.

С. Обострение основного заболевания.

Д. Развитие рака желудка.

Е. Развитие язвы толстого кишечника.

6. У больной 23 лет после продолжительного пребывания на солнце появилась субфебрильная температура, боль и припухлость в коленных и голеностопных суставах, эритема на лице и переносице, лейкопения, ускоренная СОЭ. Выставленный предварительный диагноз СКВ. Назовите патогномоничные лабораторные данные, которые подтверждают этот диагноз?

А. Наличие LE – клеток и антинуклеарного фактора.

В. Ускоренная СОЭ.

С. Присутствие С-реактивного протеина.

Д. Лейкопения.

Е. Лейкоцитоз.

7. Больная 20 лет, жалуется на боли в мелких суставах кистей, высыпание на лице красного цвета в виде бабочки, повышение температуры до 39° С. Жалобы появились после инсоляции. В крови LE – клетки 15 и 1000 лейкоцитов. Ваш диагноз?

А. СКВ.

В. Склеродермия.

С. Туберкулез.

Д. Ревматоидный артрит.

Е. Ревматизм.

8. Больная 20 лет, значительно пониженного питания. Считает себя больной с 9 летнего возраста, когда впервые обратила внимание на появление на коже лица и рук розово-красных пятен с беловато-серыми чешуйками, выпадение волос и боли в суставах. В настоящее время находится в стационаре по поводу стойкой артериальной гипертензии, повторных изменений в моче (повышенное содержание белка, эритроцитурия, лейкоцитурия) и азотемии. О каком заболевании соединительной ткани следует думать в первую очередь?

А. СКВ.

В. Ювенильный РА.

С. Дерматомиозит.

Д. Склеродермия.

Е. Ревматизм.

VIII. Литература.

Основная:

1. Внутрішня медицина: ревматологія: навчальний посібник / В.Є. Кондратюк, М.Б. Джус. - К.: ВСВ «Медицина», 2017. - 272 с.
2. Національний підручник з ревматології / За ред. В.Н.Коваленка, Н.М.Шуби – К.: МОРІОН, 2013. – 671 с.
3. Davidson's Principles and Practice of Medicine 23rd Edition. Editors: Stuart Ralston, Ian Penman, Mark Strachan Richard Hobson. Elsevier. - 2018. – 1440 p.

Дополнительная:

1. Конференция EULAR 2018
2. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(9):538–546. doi: 10.1038/nrrheum.2010.121.
3. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. J Pediatr. 2008;152(4): 550–556. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019.
4. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, et al. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. Lupus. 2007;16(8):550–555. doi: 10.1177/ 0961203307080636.
5. Насонов Е.Л. Ревматология/ Е.Л. Насонов, В.А. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа», 2013. - 134-156 с.
6. Стрюк Р.И. Ревматические болезни: болезни суставов и диффузные заболевания соединительной ткани/ Р.И. Стрюк, Л.М. Ермолина. М.: «Бином. Лаборатория знаний», 2014. - 320-324 с.
7. Локтионова А.А., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д., Разинькова Н.С., Хмелевская И.Г. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 2.;

Тема: СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ.

Количество учебных часов – 3.

I. Актуальность темы.

Поражение сердца наблюдается при большинстве системных васкулитов (СВ), часто занимает ведущее место в клинической картине и определяет прогноз пациента. В литературе представлены лишь отдельные клинические наблюдения или исследования, выполненные на небольших группах пациентов, касающиеся патологических изменений сердца при системных васкулитах. Это связано с малым количеством специализированных центров и недостаточной доступностью многих методов исследований. Многообразие васкулитов и различные патогенетические механизмы поражения сердца объясняют широкий спектр кардиологической патологии: миокардит, перикардит, поражение коронарных сосудов, «гипертоническое» сердце, нарушения ритма и проводимости.

II. Учебные цели занятия.

Ознакомиться (α -I):

- с данными о распространенности СВ;
- с особенностями диагностики СВ;
- с возможностями консервативного лечения СВ.

Знать (α -II):

- Определение, этиология, патогенез, механизмы нарушения гемодинамики, клиническая картина, роль неинвазивных и инвазивных методов исследования в диагностике и дифференциальной диагностике заболевания, осложнения и их профилактика, лечение, прогноз и трудоспособность пациентов с СВ.

Уметь (α -III):

- Провести клиническое обследование больного с СВ;
- Обосновать предварительный диагноз;

- Провести дифференциальную диагностику с сердечной недостаточностью, при других заболеваниях приводящих к СН;
- Сформулировать клинический диагноз;
- Составить план обследований и лечения больного ;

III. Цели развития личности (воспитательные цели):

Деонтологические аспекты при работе врача с больным. Психологические проблемы у больных и роль врача в их психотерапевтической коррекции. Правовые аспекты и вопросы профессиональной ответственности врача в определении тактики лечения и трудоспособности пациента.

V. Содержание темы занятия.

Системные васкулиты - группа заболеваний, в основе которых лежит генерализованное поражение сосудов с воспалением и некрозом сосудистой стенки, что приводит к ишемическим изменениям органов и тканей.

Под *первичным* васкулитом подразумевают генерализованное поражение сосудов иммунного генеза как самостоятельное заболевание.

Вторичные васкулиты развиваются как реакция на инфекцию, инвазию гельминтами, при воздействии химических факторов, радиации, при опухолях. К вторичным относятся также васкулиты, возникающие при других системных заболеваниях.

Этиология большинства первичных системных васкулитов неизвестна. Предполагается роль следующих этиологических факторов:

1. Вирусная инфекция (вирусы гепатита В и С, парвовирус В₁₉, цитомегаловирус, ВИЧ, вирус Эпштейн-Барра и др.)
2. Бактериальная инфекция (стрептококки, иерсинии, хламидии, сальмонеллы и др. бактерии). Наиболее частой формой васкулитов, связанных с инфекцией, является васкулит мелких сосудов кожи, а также геморрагический васкулит, васкулит артерий мелкого и среднего калибра.

Особенно много данных имеется о роли вирусов гепатита В и С в развитии узелкового периартериита.

3. Гиперчувствительность к разнообразным лекарственным препаратам (антибиотикам, антитуберкулезным, противовирусным и др.). Гиперчувствительность к лекарственным средствам может спровоцировать развитие некротизирующего васкулита.

4. Гиперчувствительность к компонентам табака вызывает развитие облитерирующего тромбангиита.

5. Генетические факторы играют большую роль в развитии системных васкулитов. Иммуногенетическими маркерами системных васкулитов являются определенные антигены HLA-системы.

Убедительно доказана роль генетических факторов в развитии гигантоклеточного артериита (связь с HLA DR₄), болезни Такаясу (связь с HLA Bw₅₂, Dw₁₂, DR₂ и DQw₁).

Патогенез

Основой патогенеза системных васкулитов являются иммунные механизмы. В зависимости от характера иммунопатологического процесса, первичные системные васкулиты подразделяются на три группы:

I. Васкулиты, связанные с иммунными комплексами:

- Геморрагический васкулит.
- Васкулиты при системной красной волчанке и ревматоидном артрите.
- Болезнь Бехчета.
- Криоглобулинемический васкули

II. Васкулиты, связанные с органоспецифическими антителами.

- Болезнь Кавасаки (с продукцией антител к эндотелию).

III. Васкулиты связанные с антинейрофильными цитоплазматическими антителами.

- Гранулематоз Вегенера.
- Микроскопический полиартериит.

- Аллергический (эозинофильный) гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса).
- Классический узелковый полиартериит.

Основные патогенетические факторы системных васкулитов следующие:

1. *Образование под влиянием этиологического фактора циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (антиген-антитело) с фиксацией их в стенке сосуда.* При реакции антиген-антитело происходит активация комплемента, который путем хемотаксиса действует на полиморфноядерные лейкоциты. Они выделяют лизосомальные ферменты, которые повреждают сосудистую стенку, при этом повышается ее проницаемость. Таким образом, повреждающее действие иммунных комплексов связано с системой комплемента и фагоцитозом. Иммунное воспаление сосуда часто сопровождается его тромбозом.

2. *Развитие гиперчувствительности замедленного типа* связано с участием цитотоксических Т-лимфоцитов. Этот механизм имеет большое значение в развитии гранулематоза Вегенера. В результате взаимодействия с антителом сенсibilизированные Т-лимфоциты выделяют лимфокины, которые угнетают миграцию макрофагов и концентрируют их в месте скопления антигенов. Макрофаги активируются (об этом свидетельствует увеличение концентрации неоптерина-маркера α -интерферон-зависимой активации макрофагов), выделяют лизосомальные ферменты, повреждают сосудистую стенку. Указанные механизмы способствуют развитию гранулемы.

3. *Появление антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА).* АНЦА - это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь с протеиназой-3, миелопероксидазой, реже - лактоферином, катепсином G и другими антигенами. АНЦА имеют большое патогенетическое значение при гранулематозе Вегенера (антиген протеиназа-3), микроскопическом

полиартериите (антиген миелопероксидаза), аллергическом (эозинофильном) гранулематозном ангиите (антигенмиелопероксидаза). При системных васкулитах происходит экспрессия на мембране нейтрофилов цитоплазматических ферментов, которые становятся доступными для взаимодействия с АНЦА. Это приводит к активации нейтрофилов, продукции ими активных кислородных радикалов и лизосомальных ферментов. Все это повреждает сосудистую стенку, индуцирует лизис клеток эндотелия. Кроме того, АНЦА взаимодействуют непосредственно с эндотелиальными клетками, которые также содержат протеиназу-3, как и нейтрофилы. При активации эндотелия цитокинами (интерлейкином-1, фактором некроза опухоли, α -интерфероном) на его мембране экспрессируется протеиназа-3, с ней связываются АНЦА. В результате эндотелий повреждается, на его поверхности появляются молекулы адгезии (Е-селектин, молекула адгезии-1), которые вызывают прилипание нейтрофилов и лимфоцитов к эндотелию и способствуют проникновению их в ткани.

4. Появление антиэндотелиальных антител. При системных васкулитах часто продуцируются антиэндотелиальные антитела, которые повреждают клетки эндотелия. Особенно важен этот механизм в развитии болезни Кавасаки, гранулематоза Вегенера. Мишенями для антиэндотелиальных антител служат 2 белковых антигена: протеиназа-3 и бета2-гликопротеин. Такие цитокины, как фактор некроза опухоли, интерлейкин-1-альфа/бета, α -интерферон увеличивают экспрессию протеиназы-3 в эндотелиальных клетках. Антиэндотелиальные антитела вызывают повреждение эндотелиальных клеток путем антителозависимой цитотоксичности.

5. Появление антител к фосфолипидам. Антифосфолипидные антитела часто обнаруживаются при системных васкулитах. Они перекрестно реагируют с эндотелиальными белками (тромбомодулином и белками С и S), что способствует повышению коагулирующих свойств крови.

6. Продукция эндотелием и тромбоцитами противовоспалительных цитокинов. Эндотелиальные клетки вырабатывают интерлейкин-8 (он активизирует нейтрофилы, вызывает высвобождение лизосомальных ферментов, обладает хемотаксической активностью); эндотелин (вызывает вазоконстрикцию, повышает агрегацию тромбоцитов, способствует сосудистой окклюзии); интерлейкин-1 (участвует в иммунном воспалении). Эти цитокины поддерживают иммунное воспаление сосудистой стенки. Этому процессу способствуют и тромбоциты, синтезируя различные медиаторы воспаления, которые обладают вазоспастическими, тромбогенными, протеолитическими свойствами, активируют комплемент, в конечном итоге усиливая иммунно-воспалительный процесс в сосудистой стенке.

Наряду с перечисленными фундаментальными механизмами в возникновении, становлении и прогрессировании СВ важная роль отводится также:

- прямым воздействиям различных инфекционных агентов на сосудистую стенку;
- многообразным локальным и системным эффектам высвобождаемых воспалительных медиаторов и цитокинов;
- коагуляционным и вазоспастическим нарушениям;
- процессам взаимодействия эндотелиальных клеток и лейкоцитов с высвобождением широкого спектра переформированных и вновь синтезируемых адгезивных молекул

Повреждающее воздействие на эндотелиальные клетки стенок сосудов инфекционных агентов может явиться важным фактором патогенеза различных СВ вследствие:

- облегчения депонирования иммунных комплексов;
- усиления адгезии и локальной пролиферации лейкоцитов;

— увеличения экспрессии генов II класса главного комплекса гистосовместимости, что способствует улучшению презентации антигенов макрофагами;

— повышения высвобождения воспалительных цитокинов.

К числу инфекционных агентов с установленными прямыми и/или опосредованными повреждающими эффектами при СВ относят *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Mycobacterium*, *Borrelia burgdorferi*, *Pseudomonas*, *Varicella zoster*, Hepatitis A, B, C, *Cytomegalovirus*, Epstein-Barr virus, *Parvovirus*, Human Immunodeficiency virus. Возникновение и прогрессирование воспалительного процесса в стенках сосудов сопровождается развитием комплекса коагуляционных нарушений, степень и выраженность которых при различных СВ значительно варьируют, создавая широкий спектр (от умеренных до тяжелых) нарушений, ассоциированных с развитием ишемической или окклюзирующей васкулопатии. Ведущим фактором, определяющим возникновение коагуляционных нарушений при СВ, считают активацию эндотелиальных клеток в процессе воспаления с увеличением их прокоагулянтной способности. Это проявляется увеличением экспрессии тканевого фактора, связывающего VIIa фактор свертывания; снижением экспрессии тромбомодулина; повышением синтеза и уменьшением высвобождения ингибитора тканевого активатора плазминогена типа I. Важную роль в развитии коагуляционных нарушений при некоторых СВ также играют гиперфибриногенемия, сниженная фибринолитическая активность плазмы, тромбоцитоз, повышение сывороточных уровней продуцируемых тромбоцитами \square -тромбоглобулинов.

Воспаление стенки сосуда характеризуется активным синтезом и высвобождением в циркуляцию разнообразных вазоактивных медиаторов, оказывающих стимулирующее влияние на тромбогенез, усиливающих хемотаксис и пролиферацию лейкоцитов, способствующих активации комплемента и усилению протеолиза и в

конечном итоге усугубляющих процессы тканевого повреждения. Наряду с секрецией вазоактивных медиаторов важную роль в становлении и персистенции воспалительного процесса при СВ отводят взаимодействию эндотелиальных клеток и лейкоцитов с высвобождением широкого спектра переформированных и вновь синтезируемых адгезивных молекул. Каскадные процессы взаимодействия комплексов адгезивных молекул (суперсемейств селектинов, интегринов и других), в свою очередь, дополнительно стимулируют активацию лейкоцитов и эндотелиальных клеток, способствуя разворачиванию некротизирующего воспаления и окклюзии сосудов

Классификация васкулитов (по Тинсли Р. Харрисону)

I. Системные некротические васкулиты

- A. узелковый периартериит
 - 1. узелковый периартериит (классический вариант)
 - 2. Микрополиангиит
- B. Синдром Черджа-Строс
- C. Смешанный васкулит

II. Гранулематоз Вегенера

III. Гигантоклеточный артериит

IV. Аортоартериит

V. Геморрагический васкулит

VI. Аллергические васкулиты кожи

- A. С участием экзогенного антигена
 - 1. Лекарственный васкулит
 - 2. Сывороточная болезнь
 - 3. Васкулит при инфекционных болезнях
- B. С участием эндогенного антигена
 - 1. Паранеопластический васкулит

2. Васкулит при ревматических болезнях
3. Другие вторичные васкулиты
4. Васкулит при врожденной недостаточности компонентов комплемента

VII. Другие васкулиты

- A. Болезнь Кавасаки
- B. Первичный нейроваскулит
- C. Облитерирующий тромбангиит
- D. Болезнь Бехчета
- E. Прочие

Оптимальный лечебный режим, оценка прогноза и исхода заболевания у больных СВ базируются на динамической оценке активности патологического процесса и функционального состояния вовлеченных в патологический процесс органов и систем. С этой целью широко используется шкала BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score — Бирмингемская шкала активности васкулита), а также индекс VDI (Vasculitis Damage Index — индекс повреждения при васкулитах), представленные ниже

Таблица 1. Бирмингемский индекс клинической активности СВ					
1. Системные проявления	Баллы	4. ЛОР-органы	Баллы	7. Желудочно-кишечный тракт	Балл
1. Миалгии/ артралгии/ артрит	1	1. Выделения/затруд. нос. дыхания	2	1. Боль в животе	3
2. Лихорадка (<38,5°C)	1	2. Синусит	2	2. Кровавая диарея	6
3. Лихорадка (>38,5°C)	2	3. Носовое кровотечение	4	3. Инфаркт кишечника	9
4. Потеря массы тела (<2 кг)	2	4. Кровяные корочки в носу	4	4. Панкреатит/перфорация ж.п.	9
5. Потеря массы тела (>2 кг)	3	5. Выделения из ушей	4	максимально: 9	
максимально: 3		6. Средний отит	4	8. Почки	Баллы
2. Кожные покровы	Баллы	7. Глухота	6	1. Диастолическое АД> 90 мм рт.ст.	4
1. Пурпура/ другой васкулит кожи	2	8. Охриплость/ ларингит	2	2. Протеинурия (>1г или > 0,2 г/с)	4
2. Язвы	4	9. Стеноз гортани	6	3. Гематурия (>1эр.или>0,2эр./мл)	8
3. Гангрена	6	максимально: 6		4. Креатинин 125-249 мкмоль/л	8
4. Множественные гангрены пальцев	6	5. Легкие	Баллы	5. Креатинин 250-499 мкмоль/л	10
максимально: 6		1. Одышка/ астма	2	6. Креатинин > 500 мкмоль/л	12
3. Слизистые оболочки/ глаза	Баллы	2. Узелки или фиброз	2	7. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит	12
1. Язвы полости рта	1	3. Инфильтрат	4	максимально: 12	
2. Язвы половых органов	1	4. Кровохаркание	4	9. Нервная система	Баллы
3. Конъюнктивит	1	5. Плевральный выпот/ плеврит	4	1. Органические нарушения, деменция	3
4. Эписклерит/ склерит	2	6. Легочное кровотечение	6	2. Периферическая нейропатия	6
5. Увеит	6	максимально: 6		3. Множественный двигательный мононеврит	9
6. Отек/ геморрагии сетчатки	6	6. Сердечно-сосудистая система	Баллы	4. Судороги	9
7. Ретро-орбитальная гранулема	6	1. Шумы	2	5. Инсульт	9
максимально: 6		2. Отсутствие пульса	4	6. Поражение спинного мозга	9
		3. Аортальная недостаточность	4	максимально: 9	
		4. Перикардит	4		
		5. ОИМ	6		
		6. НК/ кардиомиопатия	6		
		максимально: 6			
Общая максимально возможная сумма баллов: 63					

Клиническая фаза	Бирмингемский индекс активности	Характеристика
Полная ремиссия	0- 1 балл	Отсутствие признаков клинической активности и необходимости в терапии при нормальном уровне С- реактивного белка.
Частичная ремиссия	50% от исходного	Уменьшение в результате проводимого лечения индекса клинической активности на 50% от исходного.
Легкое обострение	< 5 баллов	Появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов до 5.

Тяжелое
обострение

> 6 баллов

Вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы), что требует проведения активного патогенетического лечения.

Узелковый полиартериит – это системный некротизирующий васкулит – заболевание артерий среднего и мелкого калибра без вовлечения в патологический процесс артериол, капилляров и венул. Данный полиартериит был впервые описан в 1866 г. Куссмаулем и Мейером. Заболевание протекает с образованием аневризм сосудов и вторичным поражением органов и систем. Характерный признак узелкового периартериита – поражение артерий внутренних органов, прежде всего почек. Сосуды малого круга не страдают, но возможно поражение бронхиальных артерий. Гранулемы, эозинофилия и склонность к аллергическим заболеваниям для классического варианта узелкового периартериита нехарактерны. Другим распространенным названием этого заболевания является термин «узелковый периартериит». По МКБ-10 – М30 – узелковый полиартериит и родственные состояния.

Эпидемиология. Узелковый полиартериит – встречается не часто, поэтому его эпидемиология изучена недостаточно. Ежегодно регистрируется 0,2–1 новый случай болезни на 100 тыс. населения. Болезнь начинается в среднем в 48 лет. Мужчины болеют узелковым полиартериитом в 3-5 раз чаще, чем женщины.

Этиология и патогенез узелкового полиартериита. В развитии узелкового полиартериита можно выявить два существенных фактора:

- непереносимость лекарств
- персистенция вируса гепатита В.

Известно около 100 препаратов, с которыми можно связать развитие узелкового полиартериита. Лекарственный васкулит чаще всего развивается у лиц с отягощенным аллергическим анамнезом.

Большое внимание уделяется вирусной инфекции. У 30-40% больных узелковым полиартериитом обнаруживается в крови поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), или иммунные комплексы, включающие HbsAg, а также другие антигены гепатита В (HBeAg) и антитела к антигену HBcAg, который образуется при репликации вируса. Вирус гепатита С обнаруживают у 5% больных периаартериитом, но его патогенетическая роль пока не доказана.

Имеются факты, говорящие о генетической предрасположенности к узелковому полиартерииту, хотя с определенным HLA-антигеном связь не установлена.

В патогенезе узелкового полиартериита имеют значение иммунокомплексный процесс и гиперчувствительность замедленного типа, при которой ведущую роль играют лимфоидные клетки и макрофаги, отмечается нарушение функции Т-лимфоцитов. Найдены циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), в состав которых входит австралийский антиген. Эти иммунные комплексы обнаружены в сосудах, почках и других тканях.

Патоморфология узелкового полиартериита

Для узелкового периаартериита характерны воспаление и некроз мелких и средних артерий мышечного типа, причем в процесс вовлечена вся стенка сосуда; в ней происходят все фазы развития повреждения соединительной ткани.

В дальнейшем в этих же зонах появляется воспалительная клеточная инфильтрация всех слоев стенки сосуда, осуществляемая полиморфноядерными лейкоцитами с примесью эозинофилов, которая заменяется инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками. Исход этого процесса – фиброз стенки сосуда, что ведет к образованию аневризм диаметром до 1 см.

Артерии страдают не на всем протяжении, чаще поражаются места ветвления.

Так как процесс сегментарный, то между микроаневризмами имеются неповрежденные участки сосуда. Эти изменения сосуда вызывают поражение соответствующего органа, а поражение интимы, ее пролиферация - способствуют тромбозам. Нарушение проходимости сосуда ведет к инфарктам в соответствующих областях, начиная от почек, кончая инфарктом миокарда. На протяжении одного сосуда можно встретить все стадии процесса. Воспалительный процесс может распространяться на близлежащие вены. Поражение венул нехарактерно и говорит в пользу микрополиангиита или смешанного васкулита. На острой стадии заболевания – все слои сосудистой стенки и прилежащие ткани инфильтрированы нейтрофилами, что вызывает пролиферацию интимы. На подострой и хронической стадиях - в инфильтрате появляются лимфоциты. Развивается фибриноидный некроз сосудистой стенки, просвет сосуда сужается, возможны тромбоз, инфаркт питаемых пораженным сосудом тканей, кровоизлияния. Заживление – сопровождается фиброзом и может привести к еще большему сужению просвета, вплоть до окклюзии.

В процесс могут вовлекаться многие органы; клиническая и гистологическая картина зависит от локализации пораженных сосудов и тяжести ишемического повреждения тканей. Как уже говорилось, при узелковом полиартериите сосуды малого круга не страдают, а бронхиальные сосуды поражаются нечасто, в то же время при микрополиангиите в легких часто бывает капилляриит. Поражение почек при узелковом полиартериите характеризуется артериитом без гломерулонефрита; микрополиангииту, напротив, свойственен гломерулонефрит. У больных с тяжелой артериальной гипертонией, как правило, имеется гломерулосклероз, иногда в сочетании с гломерулонефритом. Кроме того, в различных органах обнаруживают последствия самой артериальной гипертонии.

Клинические проявления узелкового полиартериита

Системность заболевания при узелковом полиартериите – прослеживается с самого начала его клинической манифестации. Процесс начинается постепенно, реже остро (после приема некоторых лекарственных препаратов), с лихорадки, миалгий, болей в суставах, кожных высыпаний и похудения. Иногда дебют напоминает ревматическую полимиалгию. Лихорадка имеет место у подавляющего большинства больных. Однако длительное изолированное повышение температуры при узелковом полиартериите – наблюдается редко. В начале заболевания характерно выраженное похудение вплоть до кахексии. Значительная потеря массы тела, как правило, свидетельствует о высокой активности болезни. Артрит, артралгии и миалгии встречаются у 65–70% больных узелковым полиартериитом и часто связаны с воспалением сосудов, снабжающих кровью поперечно-полосатую мускулатуру и суставы. Типичны интенсивные боли в икроножных мышцах, иногда вплоть до обездвиживания. Артралгии встречаются чаще в дебюте болезни. Примерно в четверти случаев имеет место транзиторный, недеформирующий артрит с поражением одного или нескольких суставов. Поражение кожи наблюдается у 40–45% больных, и может быть одним из первых проявлений узелкового полиартериита. Характерны: сосудистая папулопетехиальная пурпура, реже - буллезные и везикулезные высыпания. Подкожные узелки обнаруживаются редко.

Полинейропатия при узелковом полиартериите – встречается у 50–60% больных. Этот синдром относится к числу самых частых и ранних признаков заболевания. Клинически нейропатия проявляется интенсивными болями и парестезиями. Иногда двигательные расстройства предшествуют нарушению чувствительности. Нередко отмечаются головные боли. Описаны гиперкинетический синдром, инфаркты мозга, геморрагический инсульт, психозы.

Поражение почек наблюдается у 60–80% больных узелковым полиартериитом. По современным представлениям при классическом узелковом полиартериите – преобладает сосудистый тип почечной

патологии. Воспалительные изменения, как правило, затрагивают междольевые артерии и редко артериолы. Полагают, что развитие гломерулонефрита – нехарактерно для этого заболевания и наблюдается главным образом при микроскопическом ангиите. Быстрое нарастание почечной недостаточности обычно связано с множественными инфарктами почек. Наиболее частыми признаками поражения почек при классическом узелковом полиартериите являются умеренная протеинурия (потеря белка < 1 г/сутки) и микрогематурия. Последняя расценивается как признак активности болезни. Наблюдается также не связанная с мочевой инфекцией лейкоцитурия. Артериальная гипертензия регистрируется у трети больных.

Признаки поражения сердечно-сосудистой системы наблюдаются у 40% больных узелковым полиартериитом. Они проявляются гипертрофией левого желудочка, тахикардией, нарушениями сердечного ритма. Коронариит при узелковом полиартериите может приводить к развитию стенокардии и инфаркта миокарда. Поражение ЖКТ – весьма характерная и наиболее тяжелая форма органной патологии при узелковом полиартериите. Встречается при узелковом полиартериите в 44% случаев. Клинически оно наиболее часто проявляется тошнотой и рвотой. Боли в животе наблюдаются примерно у трети больных узелковым полиартериитом, их развитие обычно обусловлено ишемией тонкого, реже других отделов кишечника.

Иногда заболевание манифестирует с клинической картины острого живота с явлениями перитонита, острого холецистита или аппендицита. Диффузные боли в животе в сочетании с меленой встречаются при тромбозе мезентериальных сосудов.

Половые органы – поражаются при узелковом полиартериите – в 25% случаев. Поражение проявляется болью в мошонке, болью в придатках матки. Можно указать также и на поражение печени, глаз и т.д. Возможно локальное проявление узелкового полиартериита без системного поражения, хотя наличие последнего более типично.

Диагностика узелкового полиартериита

Лабораторные изменения при узелковом полиартериите неспецифичны.

Обычно определяется:

- ускорение СОЭ,
- лейкоцитоз,
- тромбоцитоз,
- увеличение концентрации СРБ,
- умеренная нормохромная анемия,
- редко эозинофилия, которая более характерна для синдрома Чарга-Строса,
- повышение концентрации ЩФ и печеночных ферментов при нормальном уровне билирубина,
- выраженная анемия, как правило, наблюдается при уремии или кровотечении,
- снижение C_3 и C_4 компонентов комплемента коррелирует с поражением почек, кожи и общей активностью болезни,
- НВsAg выявляется в сыворотках у 7-63% больных,
- часто встречающимся, но не патогномоничным признаком классического узелкового полиартериита являются аневризмы и стеноз артерий среднего калибра. Размер сосудистых аневризм варьирует от 1 до 5 мм. Они преимущественно локализуются в артериях почек, брыжейки, печени и могут исчезать на фоне эффективной терапии.

У больных с поражением почек при исследовании мочевого осадка имеют место: умеренная протеинурия, гематурия. Полиартериит должен исключаться - у всех больных с лихорадкой, похудением и признаками полиорганного поражения (сосудистая пурпура, множественный мононеврит, мочевого синдром). Для постановки диагноза узелкового полиартериита, как правило, наряду с клиническими данными, необходимо и морфологическое подтверждение. Исследование кожного биоптата позволяет выявить поражение мелких сосудов, но этот признак недостаточно специфичен и не всегда коррелирует с системным поражением сосудов.

Диагностические критерии узелкового полиартериита Американской коллегии ревматологов:

1. Похудение > 4 кг (потеря массы тела с момента начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания и т.д.).
2. Сетчатое ливедо (пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище).
3. Боль или болезненность яичек (ощущение боли или болезненности в яичках, не связанное с инфекцией, травмой и т.д.).
4. Миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей (диффузные миалгии, исключая плечевой пояс или поясничную область, слабость мышц или болезненность в мышцах нижних конечностей).
5. Мононеврит или полинейропатия (развитие мононейропатии, множественной мононейропатии или полинейропатии).
6. Диастолическое давление > 90 мм рт.ст.
7. Повышение мочевины или креатинина крови (повышение мочевины >40 мг% или креатинина > 15 мг%, не связанное с дегидратацией или нарушением выделения мочи).
8. Инфекция вирусом гепатита В (наличие HBsAg или антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови).
9. Артериографические изменения (аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, выявляемые при ангиографии, не связанные с атеросклерозом, фибромаскулярной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями).
10. Биопсия: нейтрофилы в стенке мелких и средних артерий (гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов или гранулоцитов и мононуклеарных клеток в стенке артерий).

Наличие у больного трех и более любых критериев позволяет поставить диагноз узелкового полиартериита с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%.

Дифференциальная диагностика.

- Клинические признаки, наблюдаемые при системных васкулитах, встречаются при системных заболеваниях соединительной ткани (включая антифосфолипидный синдром), инфекциях (инфекционный эндокардит, сифилис, другие системные инфекции) и опухолях (предсердная миксома, лимфопролиферативные опухоли и др.), тяжелом атеросклеротическом поражении сосудов.
- Необходимость в своевременной диагностике заболевания продиктована потребностью в раннем (до развития необратимого поражения жизненно важных органов) назначении агрессивной терапии.
- Системные васкулиты должны исключаться у всех больных с лихорадкой, похуданием и признаками полиорганного поражения (сосудистая пурпура, множественный мононеврит, мочевого синдром).

Течение узелкового полиартериита обычно тяжелое, так как поражаются многие жизненно важные органы. По темпам развития болезни, прогрессирования узелкового полиартериита может быть различным. В оценке активности болезни, кроме клинических данных, имеют значение лабораторные показатели, хотя они и неспецифичны. Отмечаются ускоренная СОЭ, лейкоцитоз, эозинофилия, нарастание γ -глобулинов, повышается количество ЦИК, снижается содержание комплемента.

Прогноз при узелковом полиартериите (узелковом периартериите)

Как при узелковом периартериите, так и при микрополиангиите в отсутствие лечения прогноз крайне неблагоприятен. Болезнь протекает или молниеносно, или с периодическими обострениями на фоне неуклонного прогрессирования. Смерть наступает из-за почечной недостаточности, поражения ЖКТ (особенно инфаркта кишечника с перфорацией), сердечно-сосудистой патологии. Поражение почек, сердца и ЦНС часто усугубляется за счет упорной артериальной гипертонии, с этим связаны и поздние осложнения, которые бывают причиной смерти. Без лечения 5^{-летняя} выживаемость - 13%, при лечении глюкокортикоидами - превышает 40%.

Лечение узелкового полиартериита

Необходимо сочетание ГКС с циклофосфамидом или азотиоприном. При активном процессе цитостатики применяют из расчета 3-2 мг/кг массы тела на фоне 20-30 мг преднизолона. Получив определенный клинический эффект, необходимо держать больных на поддерживающей дозе длительное время в зависимости от состояния в дальнейшем. У 90% больных удается достичь длительной ремиссии, которая сохраняется даже после отмены лечения.

Важнейшим является коррекция АД всеми известными средствами (периферические вазодилататоры, β -блокаторы, салуретики, клофелин и т. д.). Лечение артериальной гипертензии позволяет уменьшить поражение почек, сердца и ЦНС и тяжесть связанных с ним ближайших и отдаленных осложнений.

Используют средства, улучшающие периферическое кровообращение и обладающие антиагрегантными свойствами: курантил, трентал.

Ниже представлена общепринятая схема лечения больных тяжелыми формами системных некротизирующих васкулитов, включающая применение технологий экстракорпоральной гемокоррекции.

Применение технологий экстракорпоральной гемокоррекции в лечении узелкового полиартериита. Эскалационная терапия при активном тяжелом заболевании с повышением креатинина > 500 ммоль/л или с легочными геморрагиями: 7-10 процедур плазмафереза в течение 14 дней (удаление плазмы в объеме 60 мл/ кг с замещением ее равным объемом 4,5-5% человеческого альбумина) или пульс-терапия метилпреднизолоном (15 мг/кг/сутки) в течение 3 дней. Если возраст больных < 60 лет, возможно назначение циклофосфамида в дозе 2,5 мг/ кг/сутки. Индукционная терапия 4-6 месяцев: циклофосфамид 2 мг/кг/сутки в течение месяца (максимально 150 мг/сутки); снизить дозу на 25 мг, если больному > 60 лет. Количество лейкоцитов должно быть $> 4,0 \cdot 10^9$ /л. Преднизолон 1 мг/кг/сут. (максимально 80 мг/сутки); снижать каждую неделю до 10 мг/сут. в течение 6 мес.

Поддерживающая терапия: азатиоприн 2 мг/кг/сутки, преднизолон 5-10 мг/сутки.

При носительстве HBsAg ведение больных узелковым периартериитом в целом не отличается от такового у других пациентов. Однако при обнаружении маркеров активной репликации вируса гепатита В показано назначение противовирусных препаратов (ИФ- α и видарабин) в сочетании со средними дозами ГКС и повторными процедурами плазмафереза, в то время как применение высоких доз цитостатиков менее целесообразно.

Применение в лечении узелкового периартериита экстракорпоральной гемокоррекции, позволяет избирательно удалять из организма такие факторы патогенности, как: циркулирующие иммунные комплексы и аутоагрессивные антитела, а также изменить активность иммунной системы в требуемом направлении, дает возможность значительно улучшить результаты лечения заболевания.

Кроме того, использование современных технологий экстракорпоральной гемокоррекции, как правило, позволяет значительно снизить курсовые дозы таких препаратов, как – кортикостероиды и цитостатики.

Лечение антиагрегантами и антикоагулянтами Антиагреганты и антикоагулянты уменьшают агрегацию тромбоцитов, микротромбообразование и значительно улучшают систему микроциркуляции. Данные обстоятельства послужили основанием для применения этих средств при лечении узелкового периартериита в случае выраженных признаков гиперкоагуляции, гиперагрегации тромбоцитов, нарушения микроциркуляции, тромбозов, ДВС-синдрома. *Гепарин* — антикоагулянт прямого действия, обладает также антикомплементарными свойствами, снижает АД, способствует увеличению диуреза, что делает целесообразным применение его при поражении почек у больных УП. Наиболее часто лечение гепарином проводится путем подкожного введения в область передней брюшной стенки по 15,000-20,000 ЕД в сутки (распределив

на 4 инъекции) в течение 1-1.5 месяца. В качестве антиагрегантов используются курантил, трентал, а также препараты никотиновой кислоты (никотиновая кислота, компламин, никошпан). *НПВС* применяются при УП в связи с их противовоспалительными, болеутоляющими и дезагрегационными свойствами. НПВС назначаются при суставном, кожном синдроме, миалгиях. *Аминохинолиновые соединения* (делагил, резохин, хлорохин, плаквенил) обладают слабым цитотоксическим и противовоспалительным свойствами. При УП эти препараты применяют ограниченно, главным образом при хронических формах или локальных (кожных) проявлениях, обычно в сочетании с другими средствами (глюкокортикоиды, НПВС). Ангиопротекторы нормализуют проницаемость сосудов, уменьшают отечность тканей сосудов, улучшают метаболические процессы в стенках сосудов, микроциркуляцию. Эти препараты могут включаться в комплексную терапию УП, особенно при поражении периферических сосудов и ангиопатиях сетчатки. *Пармидин* (ангинин, пиридинолкарбамат, продектин) — обладает вышеуказанными свойствами ангиопротекторов, это связано в значительной мере с влиянием на кининкалликреиновую систему, особенно с уменьшением активности брадикинина. Назначается внутрь по 0.25 г 4 раза в день, затем при хорошей переносимости дозу увеличивают до 0.75 г (3 таблетки) 4 раза в день. Курс лечения — от 2 до 6 месяцев. *Кальция добезилат* (доксиум) — применяется внутрь по 0.25 г 3-4 раза в день в течение 3-4 недель и даже месяцев в зависимости от эффекта. Препарат особенно показан при поражении сосудов сетчатки.

Геморрагический васкулит, или болезнь Шенлейна-Геноха, — системный васкулит, поражающий мелкие сосуды и проявляющийся пальпируемой пурпурой (обычно на ягодицах и ногах), артралгией, поражением желудочно-кишечного тракта и гломерулонефритом.

Геморрагический васкулит — был впервые описан Шенлейном в 1837 г. и Генохом в 1868 г. Поражение почек при геморрагическом васкулите описано Джонсоном в 1852 г.

Эпидемиология.

Геморрагический васкулит – достаточно частое заболевание. Чаще страдают дети 4-7 лет, но могут болеть как грудные дети, так и взрослые. Заболеваемость зависит от времени года, максимальна весной. Мужчины болеют геморрагическим васкулитом в 1,5 раза чаще.

Патологическая анатомия и патогенез геморрагического васкулита.

Сущностью патологического процесса при геморрагическом васкулите является множественный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи и внутренних органов.

По своей природе геморрагический васкулит относится к иммунокомплексным заболеваниям. Непосредственной причиной накопления антигена может быть перенесенная вирусная или бактериальная инфекция, прививки, некоторые медикаментозные препараты, пищевые продукты, укусы насекомых, паразитарные инвазии и даже холод. Развитие и прогрессирование геморрагического васкулита связывают с отложением в сосудистой стенке иммунных комплексов. Иммунные комплексы чаще содержат IgA. Этот же класс иммуноглобулинов обнаруживают при биопсии почки.

В последние годы появились сведения о том, что IgA обладает, скорее, противовоспалительными свойствами, чем провоспалительными, и увеличение синтеза IgA может быть расценено как компенсаторный механизм в ответ на развившуюся воспалительную реакцию. Об этом свидетельствуют следующие факты:

- IgA обладает способностью уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α – ФНО α , интерлейкина 6 – ИЛ6);
- IgA обнаруживается в эндотелии непораженных сосудов и в мезангии неизмененных почечных клубочков;
- описана БШГ при полном селективном дефиците IgA.

Наряду с указанным приводятся сведения о том, что у большинства больных БШГ в период обострения кожного васкулита наблюдается транзиторная эндотоксемия, источником которой, наиболее вероятно, является ЖКТ. На это указывает обнаружение хронического воспаления в слизистой оболочке тонкой кишки, что приводит к нарушению функции кишечного барьера и развитию транзиторной эндотоксемии. Представленное может свидетельствовать о важной роли хронического воспаления кишечной стенки в патогенезе БШГ

В литературе обсуждается значение NO, ИЛ1, ИЛ6, ФНО α , лептина и др. в механизме развития БШГ. Однако необходимо дальнейшее изучение их роли в генезе болезни

Клиническая картина и лабораторные данные при геморрагическом васкулите.

По клиническому течению различают следующие формы геморрагического васкулита:

- кожная или простая форма – purpura simplex
- суставная форма – purpura rheumatica
- абдоминальная форма – purpura abdominalis
- почечная форма – purpura renalis
- быстротекущая форма – purpura fulminans

Почти у всех больных бывает пальпируемая пурпура, у многих – артралгия без выраженного артрита. Сыпь при геморрагическом васкулите – представлена мелкоточечными симметрично расположенными петехиями, преимущественно на нежных участках кожи. В тяжелых случаях петехии осложняются некрозами кожи. Интенсивная сыпь держится 4 – 5 дней, затем постепенно стихает. У взрослых в 70% случаев геморрагический васкулит начинается с сыпи, а в 20% – с поражения ЖКТ и суставов. У 50% детей, больных геморрагическим васкулитом, первыми появляются симптомы поражения кожи, ЖКТ и суставов.

Поражение ЖКТ, которое отмечается у 70% больных детей, проявляется схваткообразной болью в животе, обычно на фоне тошноты, рвоты, поноса (часто с кровью и слизью) или запора; изредка наблюдается инвагинация кишечника.

Поражение почек обычно ограничивается легким гломерулонефритом с протеинурией, микрогематурией и эритроцитарными цилиндрами и проходит без лечения. Изредка возникает быстро прогрессирующий гломерулонефрит. У взрослых поражение почек при геморрагическом васкулите бывает более тяжелым; протекает скрыто, что требует тщательного наблюдения.

У взрослых может пострадать миокард, у детей это бывает редко.

Лабораторные исследования при геморрагическом васкулите выявляют умеренный лейкоцитоз, иногда эозинофилию. Число тромбоцитов в норме, активность комплемента не изменена. Примерно у половины больных повышен уровень IgA.

Классификационные критерии пурпуры Шёнляйна-Геноха:

- Пальпируемая пурпура: слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией.
- Возраст <20 лет: возраст начала болезни менее 20 лет.
- Боли в животе: диффузные боли в животе, усиливающиеся после приёма пищи, или ишемия кишечника (может быть кишечное кровотечение).
- Биопсия: обнаружение гранулоцитов: гистологические изменения, проявляющиеся гранулоцитарной инфильтрацией стенок артериол и венул.
- Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 87,1 % и специфичностью 87,7%.

Дифференциальная диагностика.

- Клинические признаки, наблюдаемые при системных васкулитах, встречаются при системных заболеваниях соединительной ткани (включая антифосфолипидный синдром), инфекциях (инфекционный эндокардит, сифилис, другие системные инфекции) и опухолях (предсердная миксома,

лимфопролиферативные опухоли и др.), тяжелом атеросклеротическом поражении сосудов.

- Необходимость в своевременной диагностике заболевания продиктована потребностью в раннем (до развития необратимого поражения жизненно важных органов) назначении агрессивной терапии.
- Системные васкулиты должны исключаться у всех больных с лихорадкой, похуданием и признаками полиорганного поражения (сосудистая пурпура, множественный мононеврит, мочевого синдром).

Прогноз при геморрагическом васкулите

Прогноз благоприятен. Как правило, наступает полное выздоровление. Летальность низка, смерть обычно наступает в результате почечной недостаточности.

Лечение геморрагического васкулита

Для детей и взрослых лечение геморрагического васкулита одинаковое.

Отменяют препараты, с применением которых может быть связано возникновение заболевания. При необходимости назначают преднизолон - 1 мг/кг/сут внутрь; по мере того, как состояние улучшается, дозу снижают. Глюкокортикоиды уменьшают отеки, артралгию и боль в животе, но не помогают при поражении кожи и почек, не ускоряют наступление ремиссии и не предотвращают рецидивов. Общеизвестно, что при выявлении криоглобулинемии, высокой СОЭ, а также при быстро прогрессирующих формах геморрагического васкулита в лечении заболевания помогает плазмаферез с переливанием донорской плазмы в сочетании с иммунодепрессантами. Для лечения больных геморрагическим васкулитом используются технологии обработки плазмы, позволяющие избирательно удалить из организма циркулирующие иммунные комплексы, а также технологии экстракорпоральной иммунофармакотерапии, дающие возможность изменить активность иммунной системы в желаемом направлении, не снижая потенциала иммунологической защиты организма в целом.

Результаты лечения с использованием технологий экстракорпоральной гемокоррекции показывают, что достичь успеха можно даже в тяжелых случаях геморрагического васкулита.

Альтернативные методы лечения. В последнее время для лечения упорно рецидивирующего кожного синдрома у взрослых с БШГ применяют колхицин, дапсон, его комбинацию с пентоксифиллином, сульфасалазин. Сведений об использовании этих препаратов у детей в литературе не встречали.

Плазмаферез (ПФ) может быть эффективен при торпидности клинических проявлений болезни к базисной терапии, при быстро прогрессирующем нефрите и невозможности использования гемодиализа. Нефрит длительностью 3–4 мес рефрактен к ПФ. В настоящее время появились сообщения об успешном лечении тяжелого абдоминального синдрома при БШГ инфузиями фактора XIII (фибринстабилизирующего) и VIII.

В практическом плане представляют интерес два недавних сообщения японских исследователей: об успешном лечении тяжелого абдоминального синдрома при пурпуре Шенлейна–Геноха инфузиями фактора свертывания крови XIII (фибринстабилизирующего) и о благоприятном долгосрочном клиническом и патоморфологическом эффекте фибринолитической терапии урокиназой на течение гломерулонефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха. В то же время использование XIII фактора при «абдоминальной пурпуре» в связи с высокой стоимостью препарата, по-видимому, может быть реальной альтернативой глюкокортикоидам лишь в редких случаях их неэффективности (или противопоказаний к их применению):

фактор свертывания XIII внутривенно 15000–25000 МЕ в течение 3–7 сут

или

урокиназа внутривенно медленно 5000 МЕ/кг 3 раза в неделю в течение 3–12 нед.

Механизм действия препаратов и место их в комплексной терапии БШГ предстоит еще изучить.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение проводится больным с тяжелым поражением желудочно-кишечного тракта и развитием хирургических осложнений (инвагинация или перфорация кишки).

Новым направлением в лечении СВ с поражением сосудов различного калибра, в частности болезни Бехчета, кроме традиционного назначения ГКС и азатиоприна, считается применение пероральных форм ингибиторов фосфодиэстеразы 4-го типа, которые значительно уменьшают число язв на слизистой оболочке полости рта и половых органов и выраженность болевого синдрома.

Профилактика рецидивов. В профилактике геморрагического васкулита важную роль играет предупреждение обострений очаговой инфекции, отказ от назначения антибиотиков и других лекарственных препаратов без достаточных на то оснований. Больным противопоказаны прививки и пробы с бактериальными антигенами (в т.ч. туберкулиновые). У пациентов с преимущественным поражением почек необходим постоянный контроль анализов мочи.

Прогноз при геморрагическом васкулите. Исход геморрагического васкулита у детей в целом благоприятный. Выздоровление после дебюта отмечается более чем у половины больных. Возможно длительно рецидивирующее течение заболевания, при этом частота рецидивов колеблется от однократных за несколько лет до ежемесячных. Однако со временем, как правило, заболевание приобретает характер моносиндромного: только кожная сыпь (реже - с суставным синдромом) или развивается хроническое поражение почек. При этом функция почек длительное время остается сохранной. Исход в хроническую почечную недостаточность наблюдается крайне редко, при смешанной форме гломерулонефрита или быстро прогрессирующем варианте.

VI. Перечень контрольных вопросов.

1. Распространенность СВ.
2. Современное представление об основных причинах возникновения СВ.
3. Классификация СВ.
4. Изменение гемодинамики при СВ.
5. Основные клинические проявления при СВ.
6. Особенности физикальных методов исследования при СВ.
7. С какими нозологическими формами необходимо проводить дифференциальную диагностику при СВ.
8. Рентгенологические изменения при СВ.
9. Особенности изменений ЭКГ при СВ.
10. ЭХО-кардиографические признаки при СВ.
11. Диагностические критерии СВ.
12. Основные принципы лечения при СВ.
13. Профилактические мероприятия при СВ.
14. Прогноз при СВ.

VII. Примеры тестовых заданий

1. В клеточном инфильтрате при узелковом периартериите наблюдаются следующие компоненты, кроме:
 - A. Моноциты
 - B. Лимфоциты
 - C. Эозинофилы
 - D. Тромбоциты
 - E. Базофилы
2. В лечении узелкового периартериита не применяют следующую группу препаратов:
 - A. Глюкокортикостероиды, НПВС
 - B. Цитостатики, аминохинолиновые соединения
 - C. Антиагреганты, антикоагулянты
 - D. Антибиотики
 - E. Сульфониламиды.
3. Поражение каких суставов встречается реже при узелковом периартериите?
 - A. Коленных
 - B. Межфаланговых кистей
 - C. Плечевых
 - D. Локтевых
 - E. Голеностопных
4. Поражение легких при узелковом периартериите проявляется в виде:
 - A. Внебольничной пневмонии.
 - B. Пневмосклероза.
 - C. Легочного васкулита
 - D. Бронхита.
 - E. Плеврита
5. Для узелкового периартериита характерны следующие первые симптомы кроме:
 - A. Лихорадка
 - B. Боль в мышцах и суставах

- C. Кожные высыпания
 - D. Полиурия
 - E. Диарея
6. При узелковом периартериите отмечается воспалительная клеточная инфильтрация и фибринозный некроз:
- A. Адвентиции
 - B. Медиа
 - C. Эндотелия
 - D. Интимо-медиального слоя
 - E. Всех слоев сосудистой стенки
7. Чаще в каких мышцах наблюдаются интенсивные боли при узелковом периартериите?
- A. Икроножных
 - B. Жевательных
 - C. Плечевого пояса
 - D. Межреберных
 - E. Предплечья
8. Поражение ЖКТ при узелковом периартериите проявляется следующими изменениями кроме:
- A. Болями в различных отделах живота
 - B. Жидким стулом с примесью крови и слизи
 - C. Приступами калькулезного холецистита
 - D. Желудочно-кишечными кровотечениями
 - E. Гастрит
9. Абдоминальный синдром при узелковом периартериите обусловлен следующим, кроме:
- A. Сосудистыми язвами
 - B. Ишемией
 - C. Тромбозом артериальных стволов
 - D. Дискинезией желчных путей

Е. Желудочно-кишечным кровотечением

10. Диагноз узелковый периартериит подтверждается:

А. УЗИ внутренних органов

В. Коронарографии

С. Биопсией мелких и средних артерий

Д. Ро-графия легких

Е. Протеинограмма

11. При каких патологических процессах может развиваться геморагический васкулит?

А. Инфекционные заболевания.

В. Опухолевые заболевания.

С. Иммунокомплексные заболевания.

Д. Метаболические нарушения.

Е. Все вышеперечисленное.

12. В основе развития микротромбообразования при геморагическом васкулите лежат следующие факторы:

А. Наследственный дефицит антитромбина III.

В. Наследственный дефицит протеина С.

С. Снижение фибринолитической активности крови.

Д. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

(ДВС-синдром).

Е. Все вышеперечисленные факторы.

13. Выберите диагностические тесты для выявления нарушений в тромбоцитарно-сосудистом звене гемостаза при геморагическом васкулите:

А. Протромбиновое время.

В. АЧТВ.

С. Определение степени агрегации тромбоцитов.

Д. Определение количества тромбоцитов.

Е. Манжеточная проба.

14. В эндотелии сосудов при при геморагическом васкулите имеет место:

- A. Воспалительный процесс.
- B. Дистрофический процес.
- C. Повышенная секреция эндотелием оксида азота.
- D. Снижение синтеза фактора фон Виллебранда.
- E. Повышенная наклонность к тромбообразованию.

15. Какие органы наиболее часто поражаются при при геморрагическом васкулите?

- A. Головной мозг.
- B. Сердце.
- C. Почки.
- D. Суставы.
- E. Яичник.

16. Выберите клинические и лабораторные признаки, характерные для при геморрагическом васкулите:

- A. АЧТВ в пределах нормы.
- B. Время кровотечения в пределах нормы.
- C. Мелкоточечные геморрагические высыпания на коже.
- D. Рецидивирующие кровотечения из носа.
- E. Меноррагии.

17. Выберите лекарственные препараты, применяемые для лечения при геморрагическом васкулите:

- A. Витамин К (Викасол*).
- B. Гепарин.
- C. НПВС.
- D. Кортикостероиды.
- E. Антикоагулянты непрямого действия.

18. Выберите неверные утверждения относительно геморрагического васкулита:

- A. Может быть проявлением различных инфекций.
- B. Одним из клинических симптомов является гематурия.

С. Патоморфологическая основа - воспалительная реакция сосудистой стенки.

Д. Заболевание часто встречается в детском возрасте.

Е. Часто развивается ДВС-синдром.

19. В каком звене гемостаза имеет место первичное нарушение при геморрагическом васкулите?

А. Плазменный гемостаз.

В. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз.

С. Фибринолитическая система.

Д. Система физиологических антикоагулянтов.

Е. Во всех звеньях.

20. Какие признаки характерны для геморрагического васкулита и не характерны для геморрагической телеангиэктазии?

А. Семейные случаи.

В. Наличие железодефицитной анемии.

С. Наличие геморрагий на слизистых.

Д. Суставной синдром.

Е. Сохранение геморрагических высыпаний при надавливании.

Тестовые задачи

1. Больной П. 25 лет поступил в больницу с жалобами на головную боль, повышение температуры тела, появление сыпи, три недели тому назад перенес острую респираторную вирусную инфекцию. Объективно: петехиальные висыпания на симметричных участках тела преимущественно на ногах и ягодицах, температура тела 37,4° С. АД-110/ 80 мм рт.ст. ОАК: Эр-3,2*10¹²/л, НВ-110 г/л, КП-0,9, Тр – 160*10⁹/л, Лей-8,7*10⁹/л, Е-4% Б-0%, П-7%, С-56%, Лимф-26%, Мо-7%, СОЭ-17 мм/ч. Концентрация фактора УШ 160%. Предварительный диагноз:

А Геморрагический васкулит

В Болезнь Рандю-Ослера

- C Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- D Болезнь Виллебранда
- E Гемофилия А

2. Мужчина, 37 лет, похудел на 6 кг за последний год. Жалуется на боль в мышцах голени, в паху, онемение конечностей. В ан. крови – позитивный поверхностный антиген вируса гепатита В; мочевины – 10,18 ммоль/л, креатинин – 93,12 мкмоль/л. Установить диагноз больному.

- A Узелковый полиартериит
- B Синдром Чарга-Стросса
- C Васкулит Шенляйн-Геноха
- D Облитерирующий тромбангиит
- E Болезнь Бехчета

3. Больной М., 39 л., поступил в больницу с жалобами на стойкое повышение температуры тела, потливость, боль, в мышцах, суставах, пояснице; зуд кожи. Клинического эффекта от приема антибактериальных средств не отмечено. Об-но: на коже рук и ног геморрагическая сыпь и подкожные образования. Ан. крови: эр.- $3,7 \times 10^{12}$ /л, Нв-110 г/л, лейкоц.- $9,1 \times 10^9$ /л, е-34%, б-1%, п-6%, с-45%, л-9%, м-5%; тромбоциты- 280×10^9 /л, СОЭ –25 мм/час. В моче белок - 0,066 г/л эр 9-10 в п/з, гиалиновые цилиндры. Какой диагноз у данного больного?

- A Узелковый периартериит.
- B Гломерулонефрит
- C Ревматизм

D Дерматомиозит

- E Геморрагический васкулит

4. Больная 60 лет, жалуется на симметричную папулезно-геморрагическую сыпь на коже голени, бедер, в области суставов. Из анамнеза известно, что сыпь появилась 2 недели назад после приема диклофенака. Объективно: нижние конечности пастозные, сыпь не исчезает при надавливании. В

анализе крови: нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренное СОЭ. Ваш предварительный диагноз?

А Геморрагический васкулит.

В Лейкоз.

С Сепсис.

Д СКВ.

Е Гемофиллия.

5. Женщина 35 лет доставлена в хирургическое отделение в тяжелом состоянии с жалобами на сильную разлитую боль по всему животу, тошноту, рвоту. Ухудшение состояния наступило за 2 дня до госпитализации, когда на коже конечностей возник мелкоточечная геморрагическая сыпь, возникли схваткообразные боли в животе, кровянистые выделения из прямой кишки. За 2 недели до этого перенесла острую вирусную инфекцию. Объективно: АД 90/60 мм рт. ст., ЧСС 95 / мин, живот при пальпации напряжен, симптомы раздражения брюшины. При исследовании крови наблюдаются нейтрофильный лейкоцитоз и эозинофилия, уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина. Какой диагноз можно установить у больной?

А Геморрагический васкулит

В Гемофилия

С Тромбоцитопеническая пурпура

Д Болезнь Крона

Е Геморроидальное кровотечение

VIII. Литература.

Основная:

1. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера, Дж. Уилсона, Дж. Мартина, Д. Каспера, С. Хаузера и Д. Лонго. В двух томах. Пер. с англ. — М., Практика — Мак-Гроу—Хилл (совместное издание), 2012.

Дополнительная:

1. Guillevin L et al: Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis* 53:334, 2014
2. US Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General, 2012. Rockville, Md: Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1990; DHHS publication No. (CDC)90-8416
3. Steen VD. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2010; 32(4): 649-655
4. Snow MH, Radio S, Mikuls TR. Disseminated giant cell arthritis with inflammatory arthritis and C-ANCA. *J Clin Rheumatol* 2011; 11(4): 216-218
5. Лыскина Г.А., Зиновьева Г.А., Кикинская Е.Г., Донов Г.И. Программа лечения БШГ у детей 2013
6. Rasmussen N. The 2013 revised international Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of the vasculitides / N. Rasmussen // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 71
7. Дядык А.И., Багрий А.Э., Холопов Л.С. Общая характеристика системных васкулитов 2017
8. Silva de Souza A.W. Autoantibodies in systemic vasculitis. *Front Immunol* 2015
9. Diamantopoulos A.P., Haugeberg G., Hetland H. et al. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014
10. Александр Дубиков Лекция «Системные васкулиты. Часть 1,2,3», 2017г.

Тема: СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ.

Количество учебных часов – 3.

I. Актуальность темы.

Склеродермия – полисистемное заболевание, при котором наблюдается поражение многих органов с нарушением их функции, заканчивающееся летальным исходом в короткие сроки. Заболевают лица трудоспособного возраста и приводит к ранней инвалидизации пациентов. Поэтому ранняя диагностика и своевременно начатое лечение играет важную роль в продлении жизни и улучшении ее качества.

II. Учебные цели занятия.

Ознакомиться (α -I):

- Склеродермия в структуре заболеваемости и общей смертности;
- Этиология болезни;
- Особенности патогенеза склеродермии;
- Классификация;
- Характер поражения кожи;
- Клинические проявления поражения органов и систем;
- Дифференциальная диагностика с другими системными заболеваниями;
- Методы дополнительных исследований, позволяющих уточнить диагноз;
- Лечение и профилактика заболевания.

Знать (α -II):

- Характер поражения кожи;
- Поражения сердечно-сосудистой системы;
- Проявления со стороны ЖКТ
- Характер поражения суставов;
- Сосудистые поражения;
- Поражения органов дыхания;
- Поражения почек;
- Эндокринные нарушения;

- CREST –синдром;
- Лабораторные сдвиги при склеродермии;
- Принципы лечения;
- Профилактику.

Уметь (а -III):

- Провести объективное обследование пациента;
- Проанализировать лабораторные показатели;
- Оценить инструментальное обследование пациента;
- Составить план дополнительных исследований;
- Сформулировать диагноз;
- Назначить лечение.

III. Цели развития личности (воспитательные цели):

Деонтологические аспекты при работе врача с больными склеродермией. Психологические проблемы у больных со склеродермией и роль врача в их психотерапевтической коррекции. Правовые аспекты и вопросы профессиональной ответственности врача в определении тактики лечения и оценке прогноза заболевания.

IV. Содержание темы занятия.

Системная склеродермия - прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежат поражения соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология в форме облитерирующего эндартериита.

Заболевание известно достаточно давно, первые подробные описания относятся к 1847 г. Первичная заболеваемость составляет от 2,7 до 12 случаев на 1000000 населения в год. Женщины болеют в 3-7 раз чаще мужчин. Возрастной пик достигает максимума после 30 лет. Смертность от

системной склеродермии (ССД) колеблется от 1,4 до 5,3 на 1000000 населения.

Системная склеродермия протекает как самостоятельное заболевание, однако может перекрещиваться и с другими заболеваниями соединительной ткани.

ЭТИОЛОГИЯ заболевания в настоящее время изучена недостаточно. В качестве провоцирующих болезнь триггерных факторов следует отметить вибрацию, контакт с химическими веществами (хлорвинилом, использование токсических масел), кремниевой и силициловой пылью (часто встречается у шахтеров), длительное переохлаждение, психическое перенапряжение, пластические операции (силикон, парафин) и другие не специфические причины.

Не маловажная роль отводится генетическим факторам, причем, видимо, генетически детерминируется как предрасположенность к заболеванию, так и клинические проявления. Семейные случаи ССК встречаются не часто, зато родственники больных часто страдают разнообразными ревматическими болезнями (СКВ, синдром Рейно, синдром Шегрена и др.).

В последнее время увеличилось количество работ посвященных изучению распределения HLA-антигенов при ССД, у таких больных чаще чем по популяции в целом обнаруживается HLA B8, что дает возможность подумать о его определенной роли в развитии заболевания.

Можно предположить, что сочетание определенного антигенного профиля с воздействием промышленных или химических агентов является решающим для реализации патогенетических механизмов ССД.

Роль вирусной инфекции в развитии заболевания по-прежнему сохраняет значение, поскольку иммунные, соединительнотканые, микроциркуляторные нарушения, вышеуказанная хромосомная нестабильность, могут быть обусловлены воздействием вирусного агента.

Особенное внимание хочется обратить на ретровирусы, герпес- и Hbs-вирусы, вирусы Эпштейна-Барр.

Ослабление иммунных механизмов при ССД бесспорно. Заболевание часто сочетается с другими аутоиммунными процессами. Наблюдается снижение количества Т-лимфоцитов, дисбаланс хелперной и супрессорной активности с преобладанием хелперов, большое количество антинуклеарных антител, циркулирующих иммунных комплексов, отложение иммуноглобулинов и т.д.

В настоящее время выявлена тесная связь между иммунокомпетентными клетками и фибробластами через лимфокинины, которые стимулируют пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и гликозамингликанов, что частично обуславливает клиническую картину заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ Процессы усиленного коллагено- и фиброобразования занимают центральное место в патогенезе и определяют нозологическую специфику болезни. ССД как бы является природной моделью генерализованного фиброза.

Имеются убедительные доказательства, что свойственные болезни индуративные изменения кожи, как и висцерофиброзы, обусловлены значительным повышением фибробластами биосинтеза коллагена, в меньшей степени - гликозамингликанов, протеогликанов, с последующим увеличением неофибриллогенеза. Обнаружена так же избыточная продукция гликопротеина осуществляющего связь фибробластов с коллагеновым матриксом.

При ССД имеется дефект мембраны фибробластов кожи, что проявляется увеличением скорости транспорта кальция через мембрану, снижением цАМФ, неадекватной реакцией на катехоламины, уменьшением чувствительности к эстрадиолу. Указанные нарушения свидетельствуют о выходе фибробластов из под гуморального контроля и приобретении ими относительной автономии.

Важным фактором локального и общего патогенеза является нарушение микроциркуляции, обусловленные поражением сосудистой стенки и изменением внутрисосудистых, плазменных и клеточных свойств крови. Эти изменения, видимо, обусловлены повышенной активностью миофибробластов. В результате отмечается избыточный синтез растворимых форм коллагена, поражение эндотелия, его гиперплазия, склероз сосудистой стенки, сужение просвета мелких сосудов вплоть до их облитерации. Повреждение эндотелия является активатором адгезии и агрегации форменных элементов крови - лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов. Появляется и прогрессирует тенденция к гиперкоагуляции, угнетается фибринолиз, что приводит к стазу и микротромбозу. В местах деструкции эндотелиального слоя происходит высвобождение вазоактивных аминов, что вызывает увеличение проницаемости сосудистой стенки с последующим отложением фибрина, а это в свою очередь поддерживает цикл повреждения сосудистой стенки. Подобные изменения происходят в сосудах кожи и практически во всех внутренних органах и реализуются в клинической картине ССД генерализованным синдромом Рейно.

Патогенез ССД, с определенной долей вероятности, может выглядеть следующим образом: воздействие вируса или иного этиологического фактора вызывает нарушение деятельности фибробластов заключающиеся в повышенной продукции коллагена во всех органах и тканях организма и нарушением восприятия сигналов со стороны регулирующих систем организма. Эти нарушения носят чрезвычайно устойчивый обусловленный фенотипом характер. В развитии процесса принимают участие иммунные механизмы с развитием аутоиммунизации к коллагену и связанные с постоянной "коллагеновой" стимуляцией. Доказана роль тесной взаимосвязи между иммунными клетками и фибробластами при помощи лимфокининов. Следует отметить важную роль эндотелиальных клеток в развитии васкулярного фиброза и синдрома Рейно.

Воспалительные процессы наблюдаются преимущественно на ранней стадии болезни.

Следовательно, в основе патогенез заболевания лежит безудержное и бесконтрольное коллагенообразование и сосудистые процессы в сочетании со своеобразным неспецифическим воспалением.

КЛАССИФИКАЦИЯ Н.Г. Гусева (1975)

1. Варианты течения

- острое;
- подострое;
- хроническое.

Для острого течения характерны тяжелые фиброзные, периферические и висцеральные поражения уже в первый год болезни. Подострое течение характеризуется наличием плотного отека кожи с последующей индурацией, развитием полиартрита, полисерозита и висцеральной патологии на фоне не резко выраженных вазомоторных трофических нарушений.

Для хронического течения патогномичны прогрессирующий синдром Рейно, выраженные трофические расстройства, которые превалируют в картине болезни, наряду с развивающимся уплотнением кожи, образованием контрактур остеолитом и медленно прогрессирующим склерозом внутренних органов.

2. Стадии развития болезни:

- I стадия начальных проявлений (суставных при подостром течении и вазоспастических - при хроническом);
- II стадия генерализации процесса (характеризуется полисиндромностью и полисистемностью поражения внутренних органов)
- III стадия далеко зашедших изменений (терминальная), (с преобладанием тяжелых склеротических, дистрофических или сосудисто-некротических процессов, нередко с нарушением функции одного или нескольких органов).

3. Степени активности процесса:

- I Степень - минимальная, наблюдается при хроническом и подостром течении болезни в случае достижения эффекта от лечения;
- II степень - умеренная, наблюдается при подостром и обострении хронического течения;
- III степень - высокая или максимальная, свойственная острому и подострому варианту течения ССД.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА болезни разнообразна: для ССД характерно поражение кожи, опорно-двигательного аппарата и сосудистой стенки, что наряду с соединительнотканными изменениями составляет основу висцеральной патологии. Однако у каждого конкретного больного имеется свой симптомокомплекс, зависящий от преобладания локализаций процесса, характера течения, стадии болезни, адекватности проводимой терапии и т.д.

Поражение кожи легло в основу названия болезни - (твердокожие). Кожные изменения бывают настолько характерны, что диагноз можно поставить уже при первом взгляде на больного. Наиболее часто встречается поражение кожи проходящее стадии плотного отека, индурации и атрофии.

Плотный безболезненный отек первоначально локализуется симметрично в области кистей, особенно пальцев, толщина которых увеличивается. Кожа приобретает восковой цвет, становится напряженной, блестящей, не собирается в складку, не сдвигается по отношению подлежащих тканей, при надавливании следа не остается.

При хроническом течении эта фаза может существовать много лет, а при остром переходит в стадию индурации для которой характерно изменение окраски кожных покровов (чередование гиперпигментации и депигментации), становится отчетливым сосудистый рисунок, телеангиэктазии на коже груди и шеи.

Атрофия кожи наблюдается, как правило, при хроническом течении, наблюдается ее истончение, натяжение, маскообразность лица,

кисетообразные складки вокруг рта (больные не могут улыбаться, открыть рот, высунуть язык), испытывают проблемы при полном закрывании глаз. Развивается истончение губ и носа. По мере уплотнения кожи на пальцах и кистях рук развиваются сгибательные контрактуры (паучьи пальцы), а в дальнейшем склеродактилия, акросклероз, укорочение пальцев за счет остеолиза.

Расстояние между зубами максимально открытого рта, измерение складки в области предплечий используются для контроля эффективности проводимой терапии.

Сосудистые нарушения и синдром Рейно служат ранним и частым проявлением ССД. Наиболее характерны вазомоторные нарушения по типу вазоспастических кризов, сопровождающихся побелением, цианозом и чувством онемения пальцев рук, реже ног. По мере прогрессирования в процесс вовлекаются вся кисть, стопа, лицо (нос, губы, язык, уши). Возникают эти проявления спонтанно или после воздействия холода, волнений. При осмотре обращает внимание изменение окраски кожных покровов, похолодание конечностей, появление плохо и длительно не заживающих язвочек, трофические изменения ногтей.

В ряде случаев синдром Рейно может протекать по типу облитерирующего эндартериита, однако пульс на *aa.pedis* и *tibialis* обычно сохранен, даже при наличии гангрены. Подобные синдрому Рейно изменения происходят в сосудах практически всех органов.

Сустановно-костно-мышечный синдром является одним из самых характерных проявлений ССД.

Сустановной синдром: Полиартралгии - наиболее частый и ранний признак суставного синдрома ССД. Боль в суставах варьирует от весьма умеренной до довольно упорной и резко выраженной, с периодами практически полной обездвиженности на высоте болевого синдрома. Боли симметричные локализуются преимущественно в кистях и крупных суставах, реже имеют распространенный характер, затрагивая нижнечелюстные,

грудиноключичные, тазобедренные суставы и позвоночник. Иногда боль сопровождается утренней скованностью, тугоподвижностью и болевыми контрактурами. Полиартрит - сопровождается экссудативными проявлениями, часто рецидивирует и напоминает ревматоидный артрит, хотя грубых, деструктивных изменений не наблюдается.

Поражение мышц проявляется умеренным фиброзом и атрофией. Атрофия более отчетлива в области мышц плечевого и тазового пояса, в дистальных отделах конечностей преобладает фиброз.

Поражение костного аппарата выражаются в явлениях остеолита или резорбции кости (склеродактилия). Наиболее характерен остеолит в области ногтевых фаланг, иногда встречается рассасывание средних и основных фаланг, ребер и нижней челюсти. Вышеуказанные изменения происходят на фоне выраженного остеопороза. Генез остеолита до конца не ясен, однако наиболее часто он рассматривается как следствие нарушения локального кровообращения.

При ССД нередко наблюдается подкожный и внутрикожный кальциноз с отложением свободного кальция в области ногтевых фаланг кисти, по ходу фасций и сухожилий.

Поражение легких встречается, по данным разных авторов, у 30-90% больных ССД. В основе легочной патологии лежит интерстициальное поражение легких с развитием иммунного воспаления (альвеолита), фиброза, утолщения альвеолярных стенок, интимы сосудов и вовлечение в процесс плевры.

Клинические проявления пневмофиброза обычно выражены не значительно: небольшая одышка, периодический кашель, незвонкие влажные мелкопузырчатые или крипитирующие хрипы в нижних отделах легких, уменьшение экскурсии легочного края. К особенностям пневмофиброза при ССД следует отнести очень быстрое развитие легочной гипертензии, что связано с поражением сосудистого русла легких и прогрессирующим поражением интерстиция.

В связи со скудными клиническими данными в диагностике данного вида поражения ведущую роль играют дополнительные методы исследования. При рентгенографическом исследовании выявляется усиление легочного рисунка преимущественно в нижних отделах.

При выраженном фиброзе возникает грубая тяжистая перестройка легочной ткани, с развитием эмфиземы, не редко при бронхографии удается отметить бронхоэктазы. Наиболее ранними являются изменение функции внешнего дыхания, что выражается в снижении жизненной емкости легких, общей емкости легких и остаточного объема. В качестве осложнения пневмофиброза у больных ССД хочется отметить частое развитие альвеолярного рака легких.

Поражение сердечно-сосудистой системы. В процесс фиброзирования вовлекаются оболочки сердца и сосуды всех калибров, кроме этого патология может быть обусловлена легочной гипертензией.

Поражение миокарда (склеродермический кардиосклероз) встречается у половины больных в виде крупноочагового множественного склероза или "миокардоза" - обусловленного отеком и разрастанием рыхлой соединительной ткани. Субъективные жалобы часто отсутствуют. Одышка, тахикардия, аритмии, боли в области сердца наблюдаются только при далеко зашедшем кардиосклерозе, что, по-видимому, объясняется медленным прогрессированием процесса с развитием компенсаторных механизмов. При аускультации определяется снижение звучности I тона и мягкий систолический шум на верхушке.

На ЭКГ - снижение вольтажа, удлинение электр. систолы сердца, изменения конечной части желудочкового комплекса, нарушения ритма сердца (экстрасистолия, преимущественно желудочковая, нарушения функции проводимости).

Рентгенологическое исследование - расширение и уплотнение аорты. При мелкоочаговом кардиосклерозе сердце приобретает треугольные очертания, с умеренным увеличением левого желудочка, снижается

амплитуда пульсаций, утрачивается дифференциация сердечных дуг. При крупноочаговом кардиосклерозе развивается кардиомегалия (cor bovinum) с развитием характерных для ССД зон адинамии.

Поражение эндокарда встречается практически у всех больных; может развиваться фибропластический эндокардит. Реже возникает клапанный фиброз с развитием недостаточности митрального, трикуспидального или аортального клапанов.

Поражение перикарда определяется, как правило, при патологоанатомическом вскрытии. Наиболее часто отмечается фиброз перикарда, со скудной клинической симптоматикой. Крайне редко диагностируется выпот и перикардальные спайки.

Поражение органов пищеварения - наиболее характерное висцеральное проявление ССД. Нарушения пищеварения начинаются с полости рта. Вспомните нарушение открывания рта, высывания языка, остеолитический процесс нижней челюсти, выпадение зубов. Из других осложнений следует отметить ограничение подвижности голосовых связок.

У 60-80% больных наблюдаются поражения пищевода. Характерны дисфагия, сопровождающаяся срыгиваниями или рвотой, обусловленная ослаблением моторной функции пищевода, чувство кома или жжения за грудиной и (или) эпигастральной области, что, видимо, связано с явлениями пептического эзофагита.

При рентгенологическом исследовании имеет место замедление прохождения бария по пищеводу, ослабление или исчезновение перистальтических волн, расширение верхней трети пищевода и сужение нижней.

Больные с поражением желудка отмечают чувство полноты или тяжести в эпигастральной области, отсутствие аппетита. Секреторная функция желудка снижена, отмечается ахлоргидрия. Рентгенологически - атония, опущение и дилатация.

Поражение тонкого кишечника характеризуется болью в эпигастральной области, рвотой, нередко большим количеством пищи, метеоризмом, развитием синдрома нарушения всасывания (поносы и снижение массы тела).

Для вовлечения в патологический процесс толстого кишечника характерно развитие упорных и прогрессирующих запоров достигающих степени кишечной непроходимости. Или развитием чередования запоров и поносов (запорные поносы).

Часто встречается гипомоторная дискинезия желчного пузыря и протоков в сочетании с гипертонусом сфинктера Одди. Реже развивается фиброз поджелудочной железы с недостаточностью секреторной функции.

В последнее время широко используется термин "CREST"-синдром который используется для обозначения определенного сочетания признаков ССД (кальциноз, синдром Рейно, поражение пищевода, склеродактилия и телеангиэктазии) характеризующих доброкачественное течение заболевания.

Поражение почек - "склеродермическая нефропатия" - характеризуется быстрым повышением и стойкими цифрами артериального давления, ретино- и энцефалопатией, чрезвычайно быстрым развитием азотемии и хронической почечной недостаточности. В осадке мочи определяется протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия. Данные изменения являются следствием выраженных сосудистых расстройств в почке и множественных форникальных некрозов. В качестве казуистики приводятся описания развития вторичного амилоидоза у больных ССД.

Нервная и эндокринная системы так же вовлекаются в патологический процесс. Центральная нервная система поражается сравнительно редко и в основном в связи с наличием сосудистой патологии: вазоспазма и органического изменения мозговых сосудов.

В отдельных случаях встречаются энцефалиты и менингиты. Хроническая неврологическая симптоматика развивается постепенно, сперва больных беспокоит головная боль, чувство тяжести, шум в ушах, снижение

памяти. Затем развиваются оболочечно-корковый синдром с преобладанием фиброзно-склеротических изменений, клинически проявляющихся как тяжелый атеросклероз сосудов головного мозга или возрастные изменения.

Поражения периферической нервной системы протекают по типу полиневрита, причем двигательные расстройства встречаются редко.

Изменения со стороны эндокринной системы встречается достаточно часто. Наблюдаются нарушения функции щитовидной (гипо-, гипер-, и дисфункция железы), половых желез (импотенция у мужчин и нарушения менструального цикла у женщин) и надпочечников.

Из общих проявлений ССД следует отметить:

- похудание, как правило значительное, не связанное с поражением желудочно-кишечного тракта. В среднем потеря веса составляет 10-20 килограмм, и наблюдается в период генерализации процесса.

- Лихорадочная реакция выражена умеренно, как правило, это субфебрильная температура, у отдельных больных выявляется склонность к гипотермии.

- Лимфоденопатия расценивается как проявление реакции ретикулоэндотелиальной системы в развитии ССД. Увеличение лимфатических узлов наблюдается в начале болезни и при ее обострении. Обычно умеренно увеличиваются шейные, подмышечные, подчелюстные и паховые лимфоузлы, они безболезненны, подвижные, мягкие или несколько плотноватые. Иногда имеет место сплено- и гепатомегалия.

К общим проявлениям так же можно отнести слабость, астенизацию, повышенную утомляемость, лабильность психики и пр.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ В общем анализе крови, у 20% больных выявляется умеренная гипо- или нормохромная анемия, связанная с кровопотерей или нарушением всасывания железа. Для большинства характерен лейкоцитоз с умеренным сдвигом, однако, возможно и развитие лейкопении. Характерно развитие тромбоцитопении. Большое

диагностическое значение имеет СОЭ которая отражает активность процесса, составляя 20-40 мм/час, при обострении 50-70 мм/час.

Частым и характерным признаком ССД является диспротеинемия, выражающаяся в гиперпротеинемии (общий белок >85 г/л), гипоальбуминемии (менее 40%) и гипергаммаглобулинемии.

При иммуноэлектрофоретическом исследовании нередко повышается уровень иммуноглобулинов IgG, реже IgA и IgM.

У половины больных определяется ревматоидный фактор. Антинуклеарные антитела обнаруживаются часто, однако их титр, гораздо ниже, чем при СКВ. В единичных случаях обнаруживаются единичные LE - клетки. Характерно повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов и практически нормальный уровень комплемента.

Такие биохимические проявления, как повышение уровня фибриногена, церулоплазмينا, серомукоида и других острофазовых белков, не являясь специфичным могут наряду с СОЭ и С-реактивным белком учитываться при определении активности процесса.

Для диагностики ССД применяются критерии разработанные Н.Г.Гусевым.

Диагностические признаки системной склеродермии

ОСНОВНЫЕ

Периферические:

склеродермическое поражение кожи

синдром Рейно

суставно-мышечный синдром

остеолиз

кальциноз

Висцеральные:

базальный пневмофиброз

крупноочаговый кардиосклероз

поражение пищеварительного тракта

острая склеродермическая нефропатия

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ

Периферические:

гиперпигментация кожи

телеангиэктазии

трофические нарушения

полиартралгии полимиалгии,

полимиозит

Висцеральные

лимфаденопатия

полисерозит

хроническая нефропатия

полиневрит, поражение ЦНС

ЛАБОРАТОРНЫЕ:

Специф.антинуклеарные антитела.

ОБЩИЕ

Потеря массы тела, лихорадка.

Лабораторные

увеличение СОЭ,

гиперпротеинемия

гипергаммаглобулинемия,

антитела к ДНК,

ревматоидный фактор.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ должен проводится в первую очередь с группой склеродермических болезней, к которым относятся:

- Ограниченная склеродермия, встречающаяся относительно часто в дерматологической практике. Клиническая картина, как правило, ограничена только кожными проявлениями, синдром Рейно и поражение внутренних органов отсутствует. Хотя системность при этой форме отсутствует, в очагах поражения кожи возможно образование контрактур, суставной и мышечной патологии. Лабораторные сдвиги часто отсутствуют, но у некоторых больных выявляются антинуклеарные антитела, гипергаммаглобулинемия, повышение содержания иммунных комплексов, что свидетельствует о наличии иммунного компонента. Прогноз в целом благоприятный, в редких случаях встречаются тяжелые формы.

- Диффузный эозинофильный фасциит (ДЭФ), характеризуется локализацией склеродермоподобных изменений в области предплечий и голеней при сохранных дистальных отделов конечностей: кожи шеи и лица. Для данного заболевания характерна гиперэозинофилия и патологические изменения в фасциях, определяемые при морфологических исследованиях. Отличия от ССД заключаются так же в отсутствии синдрома Рейно и крайне редким развитием висцеральной патологии. ДЭФ возникает как правило после чрезмерной или не обычной нагрузки и преимущественно у мужчин.

• Склеродема Бушке - относительно доброкачественное заболевание, характеризующееся быстрым развитием отечно-индуративных изменений кожи и подлежащих тканей преимущественно в области шеи и лица. Заболевание часто начинается с катаральных явлений, в отличие от ССД быстро развивается уплотнения в области шеи и лица, которые распространяются на плечевой пояс, верхние отделы туловища, иногда захватывая живот, при этом дистальные отделы конечностей не изменены. Вторым существенным отличием является локализация процесса в глубоких слоях дермы, в связи с чем, кожа сохраняет обычную окраску, отсутствует атрофия, напротив плотность тканей более выражена, чем при ССД. Синдром Рейно отсутствует, висцеритов нет. Лабораторные признаки активности как правило отсутствуют, иногда увеличивается СОЭ

• Среди псевдосклеродермических состояний особое место занимает паранеопластический синдром. Для которого характерны развитие контрактур, фиброзитов, артралгий, индуративных изменений в области предплечий и голеней, без синдрома Рейно и серозитов. Наряду с атипизмом склеродермических признаков обычно проявляются и нарастают симптомы опухоли.

ЛЕЧЕНИЕ. Сложный патогенез заболевания диктует необходимость назначения комплексной терапии.

Основой лечения является сочетание препаратов следующих групп:

1. Препараты обладающие антифиброзным действием (D -пеницилламид, диуцифон, колхицин, лидаза).
2. Сосудистые препараты: вазодилататоры, дезагреганты, ангиопротекторы (блокаторы медленных кальциевых каналов, трентал, курантил, реополиглюкин, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента).
3. Противовоспалительные и иммуносупрессивные средства (кортикостероиды, цитостатики), аминохинолиновые препараты.
4. Экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, гемосорбция).

Локальная терапия (димексид, гиалуронидаза). Основой терапии является 3-х компонентная схема, включающая препараты первых трех групп.

Одно из ведущих мест в лечении ССД занимает D-пеницилламин, оказывающий влияние на избыточное коллагенообразование. Препарат ингибирует внутри- и межмолекулярные связи коллагена, накапливается в коже и подавляя его синтез и созревание - предотвращает фиброобразование.

D-пеницилламин уменьшает сгибательные контрактуры, плотность кожи, проявления синдрома Рейно, улучшает трофику, несколько уменьшает интенсивность висцерального фиброза. Назначается в дозах от 150 до 300 мг в день в течении 2^{-х} недель, затем каждые две недели рекомендуется повышать дозу на 300 мг до максимальной (1800 мг). Такой дозой пользуются около 2^{-х} месяцев, а затем медленно понижают до поддерживающей 300-600 мг в сутки на протяжении нескольких лет. Эффекта от проводимой терапии следует ожидать не ранее, чем через два месяца от начала лечения.

Побочные действия: аллергическая сыпь, мочевого синдром, диспепсия лейко- и тромбоцитопения, кровотечения, миастения, выпадение волос. Противопоказания: нарушение функции печени, почек, лейкопения.

D-пеницилламин используется в качестве основного средства базисной терапии и позволяет остановить прогрессирование болезни и улучшить прогноз.

Отечественный препарат - унитиол, по механизму действия, напоминает D-пеницилламин, однако менее эффективен и применяется при относительно легком течении заболевания.

Другим лекарственным средством оказывающим нормализующее действие на коллагенообразование, является колхицин. Лечение начинают с небольшой дозы - 0,5 мг/сут и постепенно повышают до дозы которая не вызывает желудочно-кишечный расстройств.

Принципиально важно уже в начале заболевания воздействовать на систему микроциркуляции и синдром Рейно. Препаратом выбора является Нифедипин (коринфар) который оказывает поразительный эффект не только при синдроме Рейно, но даже при серьезных трофических изменениях и в случаях начальной гангрены пальцев. Коринфар в дозе 30-80 мг в сутки отчетливо улучшает кровоток в кожных сосудах и уменьшает количество приступов синдрома Рейно.

- Дезагреганты показаны при повышенной агрегационной активности тромбоцитов и развитии сладж-синдрома.

- Антикоагулянты (гепарин и др.) назначают при склонности к гиперкоагуляции и развитию ДВС-синдрома.

- Гипотензивные препараты (ингибиторы АПФ) применяются при подозрении на развитие злокачественного гипертензионного криза.

Широкое распространение получили препараты типа пролонгированных сосудорасширяющих средств - депо-падутин, продектин, андекалин, никотиновая кислота, лечение которыми проводят 20-30 дневными курсами 2 раза в год в осенне-весеннем периоде.

Противовоспалительная терапия показана в связи с развитием на ранних стадиях ССД -неспецифического воспаления, целесообразность применения кортикостероидов до сих пор остается дискуссионной. Данные препараты показаны при высокой и умеренной активности процесса в суставах, проявляющегося скованностью и синовитом, умеренной лихорадкой, интерстициальной пневмонией, гломерулонефритом, ускоренной СОЭ, а так же сочетание ССД с другими заболеваниями соединительной ткани (перекрестный синдром). Назначаются обычные дозы преднизолона - 20-30 мг/сут. до достижения терапевтического эффекта, а затем медленно снижают дозу до поддерживающей - 5-10 мг/сут. При развитии проявлений полимиозита начальная доза кортикостероидов должна быть около 40-60мг. Хорошей считается комбинация преднизолона и Д-пенициллина.

Нестероидные противовоспалительные препараты применяются практически всегда, особенно при наличии болевого синдрома различной локализации и при непереносимости гормональных препаратов. Однако следует помнить о часто встречающемся у больных ССД рефлюкс-эзофагите и поражениях желудочно-кишечного тракта, что несколько ограничивает применение данной группы.

Иммунодепрессанты назначаются при прогрессировании заболевания и при отсутствии эффекта или плохой переносимости проводимой терапии. Используются: азатиоприн или циклофосфамид по 100-200 мг/сут, хлорбутин по 8-15мг/сут, иногда метотрексат по 7,5-10мг в неделю.

При умеренно выраженной активности назначаются аминохинолиновые препараты (делагил 0,25 г/сут или плаквенил 0,2-0,4 г /сут), назначаются длительно - годами.

Комплексное лечение целесообразно дополнять местной терапией, в частности димексид оказывает анальгетическое, противовоспалительное действие, он проникает через биологические мембраны, в том числе и кожу и тормозит пролиферацию фибробластов, назначается в виде местных аппликаций 50% р-ра на пораженную кожу на 15-30 минут № 20-30. Часто димексидом пользуются как универсальным трансдермальным проводником таких вазоактивных препаратов, как никотиновая кислота, продектин, курантил.

Традиционным направлением лечения ССД, является ферментотерапия. Чаще всего применяют лидазу и гиалуронидазу с целью уменьшения проницаемости капилляров, тканевого отека и т.д. Препараты назначаются в виде подкожных инъекций по 64-128 IE (на курс 12-14 инъекций, через каждые 3-4 месяца) или электрофореза. Высокая активность процесса является противопоказанием для назначения ферментативных препаратов.

В клинике ССД нередко основным симптомом является поражение желудочно-кишечного тракта, в связи с этим такие больные должны

принимать антациды, вяжущие и обволакивающие средства, а так же препараты нормализующие моторику кишечника (церукал).

V. Перечень контрольных вопросов.

1. Особенности патогенеза заболевания.
2. Дебют болезни
3. Характерные кожные проявления.
4. Синдром Рейно и его характеристика.
5. CREST – синдром.
6. Характер поражения опорно-двигательного аппарата.
7. Поражения почек.
8. поражение ЖКТ и его места в диагностике заболевания.
9. Поражение дыхательной системы.
10. Эндокринные нарушения .
11. Лабораторная и инструментальная диагностика.
12. Тактика лечения.

VI. Примеры тестовых заданий

1. Какое поражение кожи характерно для склеродермии?
 1. Плотный отек.
 2. Кольцевидная эритема.
 3. Узловатая эритема.
 4. Эритема на лице в виде «бабочки».
 5. Гиперкератоз кожи.
2. Какой характерный вид имеет лицо пациента со склеродермией?
 1. Амимичное, маскообразное.
 2. Лунообразное.
 3. Страдальческое.
 4. Бледное с акроцианозом губ, кончика носа и румянцем на щеках.
 5. Желтушные кожные покровы.
3. Как выглядят кисти больного склеродермией?
 1. Паучьи пальцы.

2. Ульнарная девиация кистей.
 3. Пальцы по типу барабанных палочек.
 4. Деформации пальцев по типу «шеи лебедя».
 5. Деформации по типу «бутаньерки».
4. По какому типу поражаются суставы при склеродермии?
1. По типу ревматоидного артрита.
 2. По типу ревматического полиартрита.
 3. По типу остеоартроза.
 4. По типу подагрического артрита.
 5. По типу реактивного артрита.
5. Какой из признаков не входит в CREST -синдром?
1. Тендовагиниты.
 2. Склеродактилия.
 3. Эзофагит.
 4. Синдром Рейно.
 5. Сосудистые звездочки.
6. Какой из признаков входит в CREST -синдром?
1. Тендовагиниты.
 2. Базальный пневмосклероз.
 3. Гастродуоденит.
 4. Синдром Рейно.
 5. Узловатая эритема.
7. Какой из признаков не входит в CREST -синдром?
1. Телеангиоэктазии.
 2. Склеродактилия.
 3. Экзофтальм.
 4. Синдром Рейно.
 5. Сосудистые звездочки.
8. Какой из механизмов характеризует патогенез склеродермии?
1. Генерализованный фиброз внутренних органов.

2. Иммунокомплексное заболевание.
3. Неспецифическое воспаление.
4. Дегенеративное поражение.
5. Некротический характер поражения.

9. Какие поражения миокарда наблюдаются при склеродермии?

1. По типу кардиосклероза.
2. По типу некроза.
3. По типу дистрофии миокарда.
4. По типу миокардита.
5. По типу ишемического поражения миокарда.

10. Какая стадия поражения кожи не наблюдается при склеродермии?

1. Плотного отека.
2. Индурации.
3. Атрофии.
4. Кальциноза.

11. Какого генеза сгибательные контрактуры при склеродермии?

1. Кожно-мышечные.
2. Вывихи суставов.
3. Дегенеративные поражения хряща.
4. Узурации суставных поверхностей.
5. Суставной «мышцы».

12. Что не характерно при поражении почек при склеродермии?

1. Амилоидоз почек.
2. Нефротический синдром.
3. Гипертензия почечная.
4. ХПН.
5. Протеинурия.

13. Какой из перечисленных препаратов не используется при лечении склеродермии?

1. Д-пеницилламин.

2. Колхицин.
3. Преднизолон.
4. Лидаза.
5. Аллопуринол.

14. Какую группу препаратов не используют при лечении синдрома Рейно у больных склеродермией?

1. Блокаторы бета-адренорецепторов.
2. Блокаторы медленных кальциевых каналов.
3. Антиагреганты.
4. Антикоагулянты.
5. Ингибиторы АПФ.

15. Какой из препаратов относится к антифиброзирующим средствам?

1. Колхицин.
2. Этацизин.
3. Антуран.
4. Этамид.
5. Новокаинамид.

16. Какой препарат не используется для лечения рефлюкс-эзофагита при склеродермии?

1. Милоксикам.
2. Гавискон.
3. Омепразол.
4. Мотилиум.
5. Фамотидин.

17. Какое поражение легких при склеродермии?

1. Базальный и диффузный пневмофиброз.
2. Пневмония.
3. Обструктивное поражение бронхов.
4. Пневмонит.
5. Плеврит экссудативный.

18.Какие чаще всего дозы преднизолона назначают больным склеродермией?

1. 20 -30 мг/ сутки.
2. 30 -60 мг/сутки.
3. 60 -100 мг/сутки.
4. Более 100 мг/сутки.
5. Пульс - терапию.

VII. Литература.

Основная:

1. Національний підручник /за ред. В.Н. Коваленка, Н.М. Шути/-К.-МОРИОН,2013.-671с.
2. Внутрішня медицина – ревматологія навчальний посібник -/В.Є. Кондратюк, М.Б. Джус/, -К.-ВСВ «Медицина»,-2017.-272с.
3. Ганджа І. М., Коваленко В. М., Лисенко Г. І. та ін. Ревматологія. – К.: Здоров'я, 1996.
4. Клиническая ревматология (руководство для практических врачей)/ Под ред. В. И. Мазурова. – СПб.: ООО Изд-во “Фолиант”, 2001.
5. Коваленко В. Н., Гуйда П. П., Латокус И. И. Диагностика и лечение ревматических болезней. – Харьков: Основа, 1999.
6. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Руководство. М. Медицина, 2005.

Дополнительная литература

7. Беневоленская Л. О., Бржезовский М. М. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 1988.
8. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения / Под ред. В. М. Коваленко и Н. М. Шубы. – К.: ООО “Катран груп”, 2002.
9. Кулиш Н.И., Танькут В.А., Жигун А.И. Коксартроз. Клиника, диагностика и лечение // Вестн. Рос. АМН. - 1992. - № 5. -С. 31-32.

Тема: ДЕРМАТОМИОЗИТ И ПОЛИМИОЗИТ

Количество учебных часов – 3.

I. Актуальность темы

Дерматомиозит (ДМ) как заболевание впервые распознал E.Wagner, а описан он был в 1891 г. H.Unverricht. ПМ как нозологическая единица появился на 75 лет позднее, когда Walton и Adams опубликовали монографию.

По данным В.А. Насоновой, в год на 1 млн. жителей встречается 2-10 новых случаев заболевания, что подтверждают и другие авторы. Заболеваемость и смертность остаются высокими без соответствующего лечения. Полимиозит является наименее частой из всех форм и очень редким как самостоятельная нозологическая единица.

II. Учебная цель занятия:

- углубить знания по вопросам особенностей клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения, профилактики, при дерматомиозите и полимиозите.

Знать:

- этиологию и патогенез дерматомиозита и полимиозита;
- механизмы возникновения разных форм заболевания;
- клинические проявления дерматомиозита и полимиозита;
- современную классификацию дерматомиозита и полимиозита;
- диагностические возможности общеклинических, биохимических, рентгенологических, электрокардиографических эхокардиографических методов исследования;
- прогноз заболевания;
- немедикаментозные методы лечения и профилактики дерматомиозита и полимиозита (физиотерапевтические, фитотерапевтические, иглорефлексотерапия, психотерапия и др.);
- особенности лечебного питания при дерматомиозите и полимиозите;

- клиническую фармакологию седативных препаратов, спазмолитиков, сердечных и других групп препаратов, которые применяются при лечении дерматомиозита и полимиозита;
- показания и противопоказания, а также порядок направления на санаторно-курортное лечение больных дерматомиозитом и полимиозитом.

Уметь:

- собрать жалобы больного, анамнез заболевания;
- определить клинический вариант хода дерматомиозита и полимиозита;
- составить схему дифференциального диагноза с заболеваниями ревматического круга; неврологической патологией, сопровождающейся миопатическими синдромами (миастения, синдром Лэмберта–Итона, мышечная дистрофия Дюшенна, Беккера); эндокринной патологией (гипертиреоз, гипопаратиреоз, гиперальдостеронизм); инфекционным миозитом (вирусным, бактериальным, паразитарным); лекарственными миопатиями (могут быть обусловлены применением гипополипидемических средств, колхицина, ГК, этанола, делагила, зидовудина); электролитными нарушениями (Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^{+}).
- обосновать и сформулировать клинический диагноз согласно современной классификации;
- назначить дифференцированное лечение дерматомиозита и полимиозита в зависимости от вариантов хода заболевания и наличия сопутствующих заболеваний, выписать рецепты;
- определить тактику участкового врача поликлиники на разных этапах наблюдения за больными дерматомиозитом и полимиозитом;
- определить тактику решения вопросов медико-социальной экспертизы, трудоустройства, профилактики.
- осмотр больного;
- исследование пульса;
- пальпация перикардиальной области

- измерение артериального давления;
- перкуссия и аускультация сердца;
- составление плана обследования больных;
- интерпретация данных дополнительных методов исследования;
- формулировка обоснованного клинического диагноза;
- назначение индивидуального комплексного лечения больному дерматомиозитом и полимиозитом.

III. Цели развития личности (воспитательные цели):

Деонтологические аспекты при работе врача с больным дерматомиозитом и полимиозитом. Психологические проблемы у больных дерматомиозитом и полимиозитом, а также роль врача в их психотерапевтической коррекции. Правовые аспекты и вопросы профессиональной ответственности врача в определении тактики лечения, а также временной и стойкой утраты трудоспособности пациента.

IV. Содержание темы:

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.

Дерматомиозит (ДМ) - диффузное прогрессирующее воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, кожи в виде эритемы и отека, с частым поражением внутренних органов. Заболевание распространено во всех климатических и географических зонах земного шара и занимает по частоте третье место среди диффузных заболеваний соединительной ткани после системной красной волчанки и системной склеродермии.

У 30% больных поражение кожи отсутствует, в этом случае заболевание называется полимиозитом (ПМ).

Так как этиология ДМ и ПМ неизвестна, оба эти заболевания объединены в группу идиопатических воспалительных миопатий. Кроме ДМ

и ПМ, в эту группу включены также и другие миопатии. Наряду с идиопатическими воспалительными миопатиями существуют и вторичные миопатии, вызванные определенными (известными) причинами.

Заболеваемость — 0,2–0,8 на 100 000 населения. Частота миозита с «включениями» в популяции больных колеблется от 15% до 28%. Заболевание развивается у больных пожилого возраста (средний возраст 61 год), чаще у мужчин, чем у женщин (соотношение 2:1). ДМ (реже ПМ), ассоциирующиеся с опухолями, составляют примерно 20% от всех случаев воспалительных миопатий. Опухоли могут развиваться до появления признаков миозита, одновременно с ними или после их появления. Частота злокачественных новообразований при ДМ/ПМ в 12 раз выше, чем в популяции. На фоне злокачественных новообразований чаще развивается ДМ, чем ПМ. ДМ повышает вероятность наличия злокачественной опухоли в 6 раз, ПМ - в 2 раза (повышенный риск рака яичника, молочных желез, легких, желудка, кишечника, полости носа и горла, поджелудочной железы, мочевого пузыря и неходжкинских лимфом). Соотношение мужчин и женщин 1:1. Преобладающий возраст развития заболевания: определяют два пика заболеваемости — в возрасте 5—15 и 40—60 лет.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология идиопатического ДМ/ПМ неизвестна. Предполагается роль вирусной инфекции и генетических факторов. Наибольшее внимание уделяется пикарновирусам, Коксаки-вирусам. Хроническая вирусная инфекция персистирует в мышцах и вызывает вторичный иммунный ответ с развитием ПМ. Имеет значение также антигенная мимикрия (сходство антигенной структуры вирусов и мышц), обуславливающая появление перекрестных антител (аутоантител) к мышцам с последующим образованием иммунных комплексов.

Генетические факторы также играют большую роль в развитии заболевания. Иммуногенетическим маркером ДМ/ПМ являются определенные HLA антигены. При ДМ у детей и взрослых наиболее часто

встречается сочетание HLA B₈ и DR₃, а при ПМ, ассоциированном с диффузными болезнями соединительной ткани, сочетание HLA B₁₄ и B₄₀. Носительство определенных HLA-антигенов сочетается с продукцией определенных миозит-специфических антител.

Генетические факторы, несомненно, играют роль в развитии ДМ, подобно их участию в генезе других системных заболеваний соединительной ткани, т. е. в рамках мультифакториальной теории наследования. При этом предусматривается наличие предрасположенности к заболеванию, которая реализуется лишь в комплексе с различными экзо и эндогенными факторами (средовыми, инфекционными, иммунными, эндокринными и др.). Для ДМ такими иницирующими болезнью факторами могут оказаться, например, Коксаки 2 и другие группы вирусов во взаимодействии с вызванными ими или предсуществующими иммунными (аутоиммунными) сдвигами.

Хотя молекулярная основа преддетерминированности к болезни не установлена, имеется ряд косвенных доказательств в пользу участия генетических факторов в развитии ее. Это - наличие, хотя и нечастое, семейных случаев дерматомиозита, в том числе у близнецов, обнаружение других ревматических заболеваний у родственников больных дерматомиозитом (в каждой седьмой семье, различных аллергических и аутоиммунных синдромов, лабораторных сдвигов - повышение уровня иммуноглобулинов, антинуклеарных антител, РФ в семьях больных ДМ).

Специальных иммуногенетических исследований с изучением взаимосвязи антигенов гистосовместимости (HLA) с ДМ на сегодняшний день проведено немного. Тем не менее следует отметить выявленную ассоциацию ДМ (ПМ) с B₈-, B₁₄- и DR₃-антигенами в европейской популяции и ассоциацию с B₇ и DRW-6 у негров. Несколько позже F. C. Arnett и соавт. отметили ассоциацию между анти Jo-1 (характерные для ДМ антител) и HLA-DR3. Все анти Jo-1-положительные больные ДМ были также DR3- или DRW-6 положительны. Отмечена отрицательная связь с антигеном HLA-DRW-4, который свойствен больным серопозитивным РА. Связь с

антигеном В8 хорошо известна для различных иммунных (аутоиммунных) состояний и подтверждает участие иммунных факторов в развитии ДМ. Возможно, именно наличие определенных гаплотипов объясняет особенности клинических форм ДМ, сочетаний с другими заболеваниями соединительной ткани (например, более частого со склеродермией и редкого с РА), выраженность иммунного компонента и т. д. Ассоциация с HLA-B8 и DR3 наиболее выражена при ювенильном ДМ и рассматривается в настоящее время как генетический маркер заболеваний.

Предрасполагающими или триггерными (пусковыми) факторами развития болезни являются: обострение очаговой инфекции, физические и психические травмы, переохлаждения, перегревания, гиперинсоляция, вакцинация, лекарственная аллергия.

Основным *патогенетическим* фактором ДМ/ПМ является аутоиммунный механизм, появление аутоантител, направленных против цитоплазматических белков и рибонуклеиновых кислот, входящих в состав мышечной ткани. Развитию аутоиммунных механизмов способствуют дисбаланс в соотношении Т- и В-лимфоцитов и снижение Т-супрессорной функции.

Специфические для идиопатического ДМ/ПМ антитела подразделяются на 4 группы:

- **I группа** - антитела к аминоксилсинтетазам тРНК, в т.ч. анти-Jo-1 (аминоацилсинтетазы катализируют связывание отдельных аминокислот с соответствующей тРНК);
- **II группа** - антитела, реагирующие с частицами сигнального распознавания (эти частицы обеспечивают перенос синтезированных белковых молекул к эндоплазматической сети);
- **III группа** - антитела к Mi-2 (белково-ядерный комплекс с неизвестной функцией);

- **IV группа** - антитела, связывающиеся с фактором i-a (обеспечивает перенос аминоксил-тРНК к рибосомам и цитоплазматическим субстанциям с неизвестной функцией).

Названные миозит-специфические антитела встречаются у 40-50% больных при ДМ/ПМ. Анти-Mi-2 более характерны для ДМ, анти-Jo-1 - для ПМ. Достаточно часто при этих заболеваниях обнаруживаются и неспецифические антитела (к миозину, тиреоглобулину, эндотелиальным клеткам, РФ и др.).

Миозит-специфические антитела, циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы вызывают иммуновоспалительный процесс в мышцах (поперечно-полосатых и гладких). Кроме того, большое патогенетическое значение имеет цитотоксический эффект Т-лимфоцитов против клеток мышечной ткани.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Изменения со стороны скелетных мышц характеризуются сочетанием следующих гистологических признаков: сегментарные некрозы и дегенеративные изменения (исчезновение поперечной исчерченности, отек, вакуолизация) мышечных волокон; явления регенерации мышечных волокон; множественные очаговые зоны мононуклеарной клеточной инфильтрации; признаки фагоцитоза некротизированных мышечных волокон; интерстициальный фиброз; гиперплазия эндотелия мелких сосудов, ведущая к перифасцикулярной атрофии. Гистологические изменения кожи неспецифичны и характеризуются умеренной атрофией эпидермиса, гидropической дистрофией клеток и отеком, отложением муцина, явлениями васкулита.

КЛАССИФИКАЦИИ ДМ/ПМ.

Клиническая классификация ДМ/ПМ:

Происхождение:

1. Идиопатический (первичный).

2. Паранеопластический (вторичный).

Течение:

1. Острое.
2. Подострое.
3. Хроническое.

Периоды:

1. Продромальный: от нескольких дней до месяца.
2. Манифестный с кожным, мышечным, общим синдромами.
3. Дистрофический, или кахектический, терминальный, период осложнений.

Степени активности: I, II, III.

Фазы и степени активности:

I. Активная фаза:

- III степень - максимальная;
- II степень - умеренная;
- I степень - минимальная.

II. Неактивная фаза (ремиссия).

Основные клинические признаки (синдромы).

Классификация воспалительных миопатий (Woltman, 1994):

Идиопатические воспалительные миопатии

- Первичный ДМ
- Первичный ПМ
- Ювенильный ДМ
- Миозит, ассоциированный с диффузными болезнями соединител. ткани
- Миозит, связанный с опухолями
- Миозит с «включениями»
- Миозит, ассоциированный с эозинофилией
- Оссифицирующий миозит
- Локализованный (очаговый) миозит
- Гигантоклеточный миозит

Миозит инфекционной природы

- Вирусный миозит
- Миозит при токсоплазмозе
- Миозит при трихинеллезе
- Миозит при цистицеркозе

Миопатии, вызываемые лекарственными средствами и токсинами

Классификация А. Bohan Y. Peter (1975).

Группа I. Первичный идиопатический ПМ.

Группа II. Первичный идиопатический ДМ.

Группа III. ДМ(или ПМ) в сочетании с новообразованием.

Группа IV. Детский ДМ (или ПМ) в сочетании с васкулитом.

Группа V. ПМ (или ДМ) в сочетании с болезнями соединительной ткани.

Классификация клинических форм хронического полимиозита Л.В.Догель (1973):

- форма Вагнер-Унферрихта;
- псевдомиопатическая;
- псевдомиастеническая;
- миосклеротическая;
- псевдоамиотрофическая;
- миалгическая форма;
- форма с синдромом Мак-Арделя.

Классификация полимиозита в зависимости от выявленных антител Е.Л.Насонова

- антисинтеазный синдром;
- анти-SRP-синдром;
- анти-Mi-2-синдром;
- опухолевый дерматомиозит;
- ДМ с включениями;

- «перекрестные» синдромы.

Кроме классических вариантов ДМ и ПМ, можно выделить несколько клинико-иммунологических подтипов, развитие которых ассоциируется с синтезом различных типов антител. Эти подтипы различаются не только по спектру клинических проявлений, но и по иммуногенетическим маркерам, прогнозу, ответу на применение глюкокортикостероидов.

1-й вариант с антителами к синтетазам. Синтез антител к аминоксил-тРНК-синтетазам ассоциируется с развитием так называемого антисинтетазного синдрома, для которого характерны следующие основные признаки: острое начало миозита, интерстициальное поражение легких, симметричный полиартрит и руки «мастерового», возможны лихорадка и феномен Рейно. Дебют заболевания – преимущественно в весеннее время. Характерным проявлением антисинтетазного синдрома является интерстициальное поражение легких, которое выявляется у 50-70% больных с наличием антител Jo-1 (57-100%), чем при других формах миозита. Артрит, как правило, неэрозивный, характеризуется наиболее частым вовлечением в процесс мелких суставов кистей, лучезапястных суставов. Феномен Рейно при антисинтетазном синдроме наблюдается в 60% случаев. Тяжелое интерстициальное поражение легких может привести к смерти больного.

2-й вариант с антителами к Mi-2. Этот вариант считают прогностически благоприятным. У больных при данном варианте встречаются симптомы: симптом Готтрона - фиолетовое окрашивание и припухлость глазных век, а также симптом «шали» - эритема на шее и верхней части спины.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Начало заболевания может быть острым (лихорадка до 38—39°C, эритема кожи (Рис. 1) и боли в мышцах), но чаще наблюдается постепенное, иногда незаметное начало болезни.



Рис.1 Эритема кожи при ДМ.

При этом отмечают:

1. Поражение мышц – ведущий клинический признак заболевания.

Доминирующим признаком ПМ (ДМ) служит неуклонно прогрессирующая мышечная слабость, что выражается в значительном ограничении активных движений больных, которые не могут самостоятельно встать, сесть, поднять ногу на ступеньку (симптом "автобуса"), удержать какой-либо предмет в руке, причесаться, одеться (симптом "рубашки"), легко падают при ходьбе. При поражении мышц шеи и спины больные не могут приподнять голову от подушки или удержать ее сидя (голова падает на грудь), не могут самостоятельно сесть и подняться с постели. Практически затруднены все движения, связанные с участием проксимальных мышц конечностей (плечевой и тазовый пояс), в то время как в дистальных отделах конечностей (в кистях и стопах) сохраняются удовлетворительная сила и полный объем движений.

Поражение мышц глотки, гортани и пищевода; дисфония; затруднение глотания; приступы кашля. У больных ДМ затруднено глотание как твердой, так и жидкой пищи, которая иногда выливается через нос. Поражаются преимущественно верхние отделы пищевода, мышцы мягкого неба, языка; развивающаяся псевдобульбарная симптоматика имитирует неврологическое

заболевание. При поражении мышц гортани появляются носовой оттенок голоса (дисфония), охриплость, вплоть до афонии.

Поражение дистальной мускулатуры (редко) выражено меньше, чем проксимальной. У половины больных миалгии и болезненность мышц при пальпации, а также отек мышц.

Поражение межреберных мышц и диафрагмы, ведущее к ограничению подвижности и снижению жизненной емкости легких, способствует развитию пневмонических осложнений - одной из основных причин летального исхода при ДМ. Поражение мышц сфинктеров ведет к расстройству их деятельности. Тяжесть состояния и инвалидизации больных ДМ обусловлены также нередким последующим развитием сухожильно-мышечных контрактур, атрофией и кальцинозом ранее пораженных групп мышц.

Мышечные атрофии развиваются только у больных, длительно страдающих ДМ/ПМ, особенно при отсутствии адекватной терапии (Рис 2).



Рис. 2 Мышечные атрофии и поражение кожи у больного с ДМ.

Скорость развития симптоматики зависит в основном от характера течения болезни. В острых случаях тяжелая мышечная слабость может появиться в течение первых 2-3 нед, нередко сочетается при этом с

миоглобинурией. Чаще симптомы ПМ развиваются постепенно - в течение 3-6 мес (подострое течение). Мышечная слабость может нарастать в течение ряда лет, когда речь идет о хроническом ДМ (ПМ). При этом сохраняется характерная локализация процесса - проксимальные отделы мышц конечностей.

2. Поражение кожи

Характерный признак ДМ: «гелиотропный» отёк параорбитальной области, эритема кожи лица и в зоне «декольте», эритематозные шелушащиеся высыпания над мелкими суставами кистей (*симптом Готрона* (Рис.3).



Рис. 3. Симптом Готрона.

Характерный признак ДМ и ПМ: покраснение и шелушение кожи ладоней (*рука механика*);

Другие проявления: гипертрофия кутикулы ногтя, околоногтевая эритема, телеангиэктазии, фотодерматит, кожный зуд.

3. Поражение суставов

Двухстороннее симметричное поражение чаще мелких суставов кистей и лучезапястных, реже – локтевых и коленных: иногда предшествуют развитию мышечной слабости, напоминает поражение при ревматоидном

артрите, обычно имеет преходящий характер, быстро купируется при назначении глюкокортикостероидов.

4. Кальциноз

Кальцификаты расположены подкожно или в соединительной ткани, вокруг мышечных волокон, в зонах микротравматизации над локтевыми и коленными суставами, на сгибательных поверхностях пальцев и ягодицах, развивается на поздних стадиях ПМ/ДМ, чаще при ювенильном ДМ.

5. Поражение легких

Экспираторная одышка – причинами одышки могут быть поражение диафрагмальных мышц, сердечная недостаточность, интеркуррентная легочная инфекция, токсическое поражение легких под влиянием лекарственных средств (например, метотрексата).

Интерстициальный легочной фиброз – медленно прогрессирует и у некоторых больных выявляется только при спецобследовании.

Острый диффузный альвеолит, характеризующийся непродуктивным кашлем, и быстро прогрессирующая легочная недостаточность (развивается редко).

6. Поражение сердца в большинстве случаев протекает бессимптомно. Иногда при спецобследовании выявляется нарушение ритма и проводимости (тахикардия, аритмия) вплоть до полной АВ-блокады (редко); застойная сердечная недостаточность развивается редко; возможно развитие дилатационной кардиомиопатии (редко). Поражение сердца развивается чаще в активный период ДМ (ПМ) и выражается тахикардией, умеренным расширением границ сердца, приглушением тонов, чаще в области верхушки, аритмиями, гипотонией. Эти признаки свидетельствуют о преимущественном поражении миокарда, что подтверждают и специальные исследования.

7. Феномен Рейно чаще наблюдается при ДМ, антисинтеазном синдроме и больных с перекрестным синдромом ДМ/ПМ с СЗСТ. Типичен для сочетанных форм ДМ со склеродермией. При идиопатическом ДМ имеет

чаще двухфазный характер с преобладанием явлений акроасфиксии, обычно нередко выражен и не ведет к трофическим язвам и некрозам пальцев, за исключением перекрестных форм с ССД, при которых он характеризует последнюю и может быть первым признаком заболевания. При капилляроскопии выявляют нарушения микроциркуляции, сочетающиеся как с синдромом Рейно, так и с васкулитами: расширение капиллярных петель, замедление кровотока и сладж-синдром, аваскулярные поля, хотя последние более характерны для ССД. Эти изменения чаще находят при ДМ, чем при ПМ. Они не имеют четкой корреляции с выраженностью и активностью миозита, хотя и уменьшаются при длительной ремиссии; чаще обнаруживаются у больных с синдромом Рейно, поражением кожи, суставов и легких, при overlap-синдроме.

8. Другие формы сосудистой патологии: инфаркты околоногтевого ложе, петехии, сетчатое ливедо.

9. Поражение почек: наблюдается крайне редко и варьирует от очагового гломерулонефрита и преходящей протеинурии до тяжелого диффузного гломерулонефрита и миоглобулинурической почки с явлениями почечной недостаточности.

10. Поражения желудочно-кишечного тракта. Отмечаются нередко и проявляются нарастающей дисфагией (вследствие поражения мышц глоточного кольца и верхнего отдела пищевода), отсутствием аппетита, болями в животе и симптомами гастроэнтероколита. Иногда дисфагия может выступать первым симптомом заболевания. При вовлечении в процесс пищеводного сфинктера возможно развитие рефлюкс-эзофагита. Описаны случаи ДМ, при которых отмечались желудочно-кишечные кровотечения, перфорации желудка вследствие васкулита и некроза по ходу пищеварительного тракта.

11. Неврологические нарушения. Наблюдаются нечасто и выражаются различными изменениями чувствительности - гиперестезией периферического или корешкового характера, парестезией, арефлексией.

Возможно развитие нерезко выраженного полиневрита и даже поражение ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит) за счет васкулита. Отсутствие рефлексов на пораженных конечностях чаще обусловлено тяжелой мышечной патологией.

12. Эндокринные нарушения. Эндокринные нарушения редки. При остром течении может развиваться аменорея. Может отмечаться нарушение гипофизарно-надпочечниковой системы.

Необходимо отдельно выделить антисинтетазный синдром, чаще начинается остро с наличием лихорадки, симметричного неэрозивного артрита, интерстициального поражения легких, синдрома Рейно, поражения кожи по типу "руки механика". Для этого синдрома характерно проявления в крови антител к Jo-1 и других антисинтетазных антител, неполный ответ на терапию ГКС, дебют заболевания чаще в весенний период.

ТЕЧЕНИЕ волнообразное, прогрессирующее. Улучшение и тем более ремиссия возможны только при настойчивом адекватном лечении.

Выделяют острую, подострую и хроническую формы заболевания.

Острое течение характеризуется лихорадкой, катастрофически нарастающим генерализованным поражением поперечно-полосатой мускулатуры вплоть до полной обездвиженности, распространенными эритематозными высыпаниями, прогрессирующей дисфагией, дисфонией, поражением сердца и других органов. Без лечения кортикостероидами эти больные, как правило, умирали в течение первого года заболевания, а иногда уже через 2-6 мес. от начала его.

Подострое течение отличается более медленным нарастанием симптоматики ДМ, но через 1-2 года от начала болезни обычно имеется уже развернутая картина ДМ (ПМ) с тяжелым поражением мышц, эритемой или дерматитом и висцеритами, возможна кальцинация тканей. При подостром течении заболевание чаще начинается с постепенно нарастающей слабости мышц, которая выявляется при нагрузке, реже - с дерматита. Позже развертывается характерная клиническая картина болезни с

преимущественным поражением мышц плечевого и тазового пояса, дисфагией, дисфонией, иногда - миокарда, легких и почек.

При хроническом течении болезнь обычно протекает циклически, длительно; преобладают процессы атрофии и склероза мышц; возможно их локальное поражение, включая дистальные отделы конечностей. Нередко у больных хроническим ДМ развиваются дерматит, зуд, гиперпигментация, гиперкератоз. Висцеральные поражения редки. Прогноз этой формы ДМ благоприятный.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

- Увеличение содержания КФК в сыворотке крови за счет МВ-фракции, ЛДГ, АСТ, АЛТ
- Альдолаза сыворотки крови повышена
- Повышение концентрации креатинина (менее чем у 50% пациентов) в сыворотке крови
- Наличие миоглобина в моче
- Увеличение СОЭ в общем анализе крови
- Высокие титры ревматоидного фактора (менее чем у 50% пациентов) в сыворотке крови
- Наличие АНАТ (более чем у 50% пациентов)
- На ЭКГ — аритмии, нарушения проводимости
- Электромиография — мышечная возбудимость повышена
- Биопсия мышц (дельтовидной или четырёхглавой мышцы бедра) - признаки воспаления
- Рентгенологические изменения суставов не характерны (у детей возможно образование кальцинатов в мягких тканях)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина заболевания, состоящая из кожных изменений и проксимальной или диффузной мышечной слабости, редко встречается при каких-нибудь иных заболеваниях, кроме ДМ. Однако просто слабость проксимальных мышц без патологических изменений со стороны кожи

может быть обусловлена многими заболеваниями, помимо ПМ, поэтому в подобных случаях необходимо тщательно обследовать больного для установления точного диагноза.

Подострая, или хроническая, прогрессирующая мышечная слабость. Это состояние может быть связано с процессом денервации, как, например, при спинальных мышечных атрофиях или амиотрофическом боковом склерозе. В последнем случае мышечной слабости сопутствует поражение переднего моторного нейрона, что значительно облегчает диагностику. Часто мышечные дистрофии (например, Дюшенна и Беккера, мышечные дистрофии поясно-конечностного и плече-лопаточно-лицевого типов) клинически могут быть весьма сходными с ПМ, однако, развиваются медленнее, редко возникают в возрасте старше 30 лет, в патологический процесс обычно вовлекаются мышцы глотки и задние мышцы шеи, но лишь в поздних стадиях болезни. Локализуются мышечные поражения при этом избирательно: так, на ранних стадиях заболевания нередко поражаются двуглавые мышцы и плечелучевые, в то время как другие мышцы, например дельтовидная, остаются интактными. Тем не менее у некоторых больных даже при исследовании биоптата мышцы иногда очень трудно провести дифференциальный диагноз между ПМ и быстро прогрессирующей мышечной дистрофией.

В большей степени это относится к плече-лопаточно-лицевой миопатии, при которой уже на ранних стадиях заболевания выявляется выраженная интерстициальная воспалительная инфильтрация. В таких сомнительных случаях можно рекомендовать попробовать провести лечение адекватными дозами кортикостероидов. Миотоническая дистрофия обычно сопровождается характерными изменениями со стороны лица: возникают птоз, фасциальная миопатия, атрофия височной мышцы и хватательная миотония. Некоторые метаболические миопатии, включая нарушения депонирования гликогена в связи с недостаточностью миофосфоорилазы, а также жиров в связи с недостаточностью карнитин- и

карнитинпальмитилтрансферазы, сопровождаются мышечными судорогами при физическом усилии, рабдомиолизом и мышечной слабостью; диагноз в таких случаях основывается на биохимических исследованиях биоптатов мышц. Для диагностики гликогеноза, обусловленного недостаточностью кислой мальтазы, также необходима мышечная биопсия. Для подтверждения эндокринных миопатий, например, связанных с гиперкортикостеромой или с гипер- или гипотиреозом, требуются соответствующие лабораторные исследования. Патоморфология токсических миопатий (например, связанных с аминокaproновой кислотой или эметином) несколько иная, отличная от таковой ПМ, и для подтверждения диагноза целесообразно тщательно изучить анамнез с точки зрения злоупотребления указанными выше веществами. Быстро развивающаяся атрофия мышц при вторичном ПМ, возникающем на фоне злокачественного новообразования, может быть следствием распада белков, характерного для раковой кахексии, паранеопластической нейропатии или мышечной атрофии II типа.

Мышечная слабость, возникающая при быстрой утомляемости во время физической нагрузки. Быстрая утомляемость мышц без уменьшения ее размеров может быть обусловлена патологией нервно-мышечных соединений, миастенией, синдромом Ламберта - Итона. Исследование пораженных мышц с повторным раздражением соответствующего нерва может оказаться полезным в диагностике указанных состояний.

Остро развивающаяся мышечная слабость. Это состояние может быть связано с острой невропатией, например при синдроме Гийена - Барре или при воздействии какого-либо нейротоксина. Если остро развивающаяся мышечная слабость сопровождается болезненными судорогами, рабдомиолизом и миоглобинурией, причиной этого могут быть болезни накопления гликогена [при недостаточности миофосфорилазы -гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардила)] или жиров (при недостаточности карнитинпальмитилтрансферазы) или недостаточность фермента миоаденилатдеаминазы. Острые вирусные инфекции также могут вызвать

указанный синдром. В других же случаях обследование не позволяет установить этиологию поражения, и тогда это может быть действительно связано с истинным острым аутоиммунным ПМ или с пока еще не установленным метаболическим дефектом.

Боль в мышцах при движении и болезненность мышц при пальпации. Боли в мышцах при отсутствии слабости в них обычно связаны с неврозом или истерией. Так что при дифференциальной диагностике ПМ приходится иметь в виду ряд самых разных заболеваний. Так, например, при ревматической полимиалгии и поражениях суставов в мышечном биоптате не находят каких-либо изменений либо обнаруживают атрофию мышечных волокон II типа, а в биоптате височной артерии при ревматической полимиалгии выявляют признаки гигантоклеточного артериита. При дифференциальной диагностике ПМ не следует забывать о фиброзите и синдроме фибромиалгии. Пациенты при этом жалуются на боли и слабость в мышцах, на локальную или диффузную болезненность мышц при пальпации, причем иногда это бывает трудно отличить от болей в суставах. Кроме того, у некоторых больных обнаруживают те или иные признаки нерезко выраженного «коллагенового (коллагено-сосудистого)» заболевания - ускорение СОЭ, антинуклеарные антитела или ревматоидный фактор в сыворотке крови, некоторое повышение активности креатинкиназы в крови. В мышечном биоптате может быть выявлена незначительная воспалительная клеточная инфильтрация в интерстиции. В случаях же, когда имеет место фокальная триггерная болезненность при биопсии, можно видеть воспалительную инфильтрацию соединительной ткани. Указанный синдром изредка может трансформироваться в истинный ПМ, но прогноз при этом несколько более благоприятный, чем при ПМ. Многие такие больные положительно реагируют на лечение противовоспалительными нестероидными препаратами, но все же большинство из них продолжает предъявлять те или иные жалобы.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ (АРА)

Основные

1. Характерное поражение кожи: периорбитальный отек и эритема (симптом «очков»); телеангиэктазии, эритема на открытых участках тела (лицо, шея, верхняя часть груди, конечности).
2. Поражение мышц (преимущественно проксимальных отделов конечностей), выражающееся в мышечной слабости, миалгиях, отеке и позже - атрофии.
3. Характерная патоморфология мышц при биопсии (дегенерация, некроз, базофилия, воспалительные инфильтраты, фиброз).
4. Увеличение активности сывороточных ферментов - креатинфосфокиназы, альдолазы, трансаминаз на 50% и более по сравнению с нормой.
5. Характерные данные электромиографического исследования.

Дополнительные

1. Кальциноз.
2. Дисфагия.

Диагноз дерматомиозита достоверен:

- при наличии трех основных критериев и сыпи;
- при наличии 2 основных, 2 дополнительных критериев и сыпи.

Диагноз дерматомиозита вероятен:

- при наличии первого основного критерия;
- при наличии двух остальных из основных критериев;
- при наличии одного основного и двух дополнительных критериев.

Диагноз полимиозита достоверен при наличии 4 критериев без сыпи.

ЛЕЧЕНИЕ

Основные цели фармакотерапии ПМ/ДМ

- достижение полного клинического ответа (отсутствия клинико-лабораторной активности в течение, не менее чем 6 месяцев на фоне терапии) или ремиссии (отсутствия клинико-лабораторной активности

в течение, не менее чем 6 месяцев на фоне отмены терапии) (уровень доказательности В),

- снижение риска комарбидных инфекций (уровень доказательности С),
- выявление и своевременное лечение пациентов с наибольшим риском висцеральных осложнений (интерстициального поражения легких (ИПЛ)).

Поддержано рекомендациями AРР

Поддержано рекомендациями International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS)

***Комментарий:** Оценка эффективности терапии должна основываться на клинических (стандартизированные индексы мануального мышечного тестирования (ММТ), лабораторных показателях (динамика уровня «мышечных» ферментов: КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ), а также данных инструментального исследования (игольчатая электромиография). В случае наличия ИЗЛ – проведение КТ грудной клетки и функциональных легочных тестов в динамике.*

Общие рекомендации

1. Лечение пациентов ПМ/ДМ должно проводиться врачами-ревматологами.

2. В случае наличия ИПЛ с синдромом фиброзирующего альвеолита (СФА) по типу Хаммана-Рича при антисинтеазном синдроме (АСС) – с привлечением пульмонологов и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (уровень доказательности В).

3. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут спровоцировать обострение болезни: отказаться от пребывания на солнце, от курения, от контактов и инфекционными больными, избегать физических и психо-эмоциональных перегрузок.

4. Следует рекомендовать пациентам исключить факторы, повышающие риск развития побочных эффектов терапии ГК: не употреблять сладкие продукты, включая мед и сладкие фрукты, повышающие риск развития стероидного сахарного диабета, также, исключение острой пищи,

применение гастропротекторов с целью предотвращения язвенных осложнений (уровень доказательности С).

5. Все пациенты нуждаются в активной профилактике и лечении глюкокортикоидного остеопороза. Подбор антиостеопоретической терапии зависит от результатов денситометрического исследования и оценки дополнительных факторов риска остеопороза (менопауза, эндокринные заболевания). В зависимости от исходных данных минеральной плотности костной ткани назначаются препараты кальция в сочетании с витамином Д, или этиже препараты в сочетании с бисфосфонатами.

6. У пациентов ПМ/ДМ следует избегать внутримышечных инъекций, проведение которых, затрагивая мышечную ткань, может способствовать как формированию постинъекционных кальцинатов, так быть причиной ложноположительных результатов уровня креатинфосфокиназы (КФК).

Поддержано рекомендациями APP и IMACS.

N.B. Основное место в лечении ПМ/ДМ занимают глюкокортикоиды (ГК) и иммуносупрессивные препараты.

Ведущая роль в лечении ПМ/ДМ отводится ГК.

Основные принципы лечения ГК:

- Раннее начало терапии (в течение первых 3-х месяцев от начала симптомов) ассоциируется с благоприятным прогнозом.
- Адекватная инициальная доза: в зависимости от тяжести заболевания начальная доза колеблется от 1 до 2 мг/кг/сут.
- Ежедневный прием ГК.
- Суточную дозу ГК в начале лечения следует делить на 3 приема (оценивая ее переносимость), однако в течение первой половины дня; затем перевести пациента на прием полной дозы ГК в утренние часы.

Комментарии: - в случае «плохой» переносимости одномоментного приема полной дозы ГК (например, резкое повышение АД) возможно ее разделение на несколько приемов, которые должны проводиться, в среднем, до 12 часов дня.

- Оценка эффективности терапии проводится через 2-4 недели от начала терапии ГК. Положительный эффект терапии расценивается при начавшемся снижении уровня КФК, АСТ, АЛТ, уменьшении интенсивности кожных проявлений, нарастании мышечной силы.

- В случае отсутствия положительной динамики - увеличить дозу ГК до 1,5 мг/кг/сут.

Примечание: при ПМ/ДМ положительная динамика: нарастание и восстановление мышечной силы, нормализация лабораторных показателей развивается медленнее, чем при других ревматических заболеваниях.

Комментарии: отсутствие положительной динамики в течение 4 недель требует повторного проведения дифференциального диагноза с фенотипически схожими нозологиями, включающими в клинической картине миопатический синдромам, в т.ч., пересмотра морфологического материала.

- Длительность инициальной дозы ГК составляет, в среднем, 2,5-3 месяца.
- Снижение дозы ГК начинается при нормализации уровня КФК в сыворотке крови, исчезновении спонтанной активности при и-ЭМГ, нарастании мышечной силы, объема движений и проводится под строгим клиничко-лабораторным контролем. Доза ГК постепенно снижается по $\frac{1}{4}$ дозы от исходной в месяц, в среднем, по $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ таблетки в 5-7-10 дней до достижения поддерживающего уровня. Темп снижения зависит от исходной дозы ГК и степени активности болезни. Чем ниже доза ГК, тем медленнее ее снижение.
- Поддерживающая доза ГК индивидуальна: 5-10, реже 15 мг/сутки и зависит от клиничко-иммунологического подтипа болезни, возраста больного. При ЮДМ известны случаи клиничко-лабораторной ремиссии на фоне длительной отмены терапии. Полная отмена ГК у взрослых пациентов, как правило, ведет к обострению болезни, даже если они несколько лет находились в состоянии полного клиничского ответа.

Поддержано рекомендациями APP и IMACS

Н.В. Пульс-терапия ГК у взрослых пациентов не является основополагающей при ПМ/ДМ и не служит поводом для применения меньших (не адекватных) доз ГК назначаемых внутрь, как в острый период болезни, так и при ее обострении.

Потенциальные показания к подключению иммуносупрессивной терапии:

- Принадлежность больных к клинико-иммунологическим подтипам ПМ/ДМ, особенностью которых является заведомо «плохой ответ» на терапию ГК: АСС с фиброзирующим альвеолитом, у пациентов антител к SRP,
- Язвенно-некротический васкулит,
- Обострение заболевания при снижении дозы ГК,
- Развитие стероидрезистентности у больных, ранее получавших неадекватно малые дозы ГК,
- Неэффективность ГК в течение 3-х месяцев,
- Тяжелые побочные эффекты ГК, лимитирующие назначение адекватной дозы ГК (неконтролируемые сахарный диабет или артериальная гипертензия, острая язва желудка, множественные остеопоротические переломы)

Поддержано рекомендациями APP и IMACS (Уровень доказательности A/B)

Рекомендации по применению иммуносупрессивных и биологических препаратов сгруппированы ниже соответственно наиболее тяжелым синдромам по органам и системам с учетом международного опыта и в соответствии с версией APP и IMACS

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) с синдромом фиброзирующего альвеолита (СФА) при АСС

1. Наиболее тяжелым и недостаточно контролируемым монотерапией ГК при ПМ/ДМ синдромом является АСС, маркируемый выявлением миозит-специфических антисинтеазных антител (анти Jo-1, анти PL-7, анти PL-12 и др.) в сыворотке крови. Плохой прогноз определяется вовлечением в патологический процесс легочной ткани - ИПЛ с развитием фиброзирующего альвеолита.
2. Объем терапии и выбор препарата (в сочетании с ГК) определяется тяжестью ИПЛ (по данным КТ и функциональных легочных тестов – форсированной жизненной емкости легких (ЖЕЛ), диффузионная способность легких (DLCO) и с учетом анамнеза (ранее применяемые иммуносупрессивные препараты).
3. Основное место в лечении ИПЛ занимает циклофосфамид (ЦФ), назначаемый внутривенно в дозе 500 мг/м^2 - 750 мг/м^2 мг в месяц в сочетании с ГК (уровень доказательности А).

Комментарии: необходим контроль уровня гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов, азота мочевины, креатинина, концентрации мочевой кислоты, активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, измерение диуреза, удельной плотности мочи, выявление микрогематурии. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов – менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и повышении концентрации АСТ, АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы, лечение необходимо прекратить до устранения симптомов токсичности. Для профилактики геморрагического цистита (может развиваться в течение нескольких часов или спустя несколько недель после введения) перед терапией ЦФ и в течение 72 часов после его применения рекомендован обильный питьевой режим (до 3-х литров в сутки) и применение средств, подщелачивающих мочу. При появлении первых признаков геморрагического цистита лечение прекращается (уровень доказательности В).

4. Длительность ЦФ должна быть не менее 6 месяцев (уровень доказательности С)

5. Контроль эффективности ЦФ осуществляется по динамической оценке (1 раз в 6 месяцев) форсированной ЖЕЛ, показателей DLCO (уровень доказательности А), а также данных КТ легких.
6. При агрессивном течении СФА при выраженном снижении ЖЕЛ и DLCO, а также, в случае неэффективности ранее применяемой терапии ЦФ, целесообразно применение ритуксимаба.
7. Применение мофетила микофенолата (ММФ) рассматривается в качестве терапии «второго» ряда при ИПЛ в случае невозможности применения ЦФ или РТМ.

Дисфагия

1. Нарушение глотания (дисфагия) является фактором риска аспирационной пневмонии, течение и терапия которой осложняется иммуносупрессированностью пациентов, связанной с терапией высокими дозами ГК и цитостатиков.
2. Рекомендовано проведение пульс-терапии ГК (метипред 1000мг) N 3 в сочетании с пероральным приемом ГК в адекватной дозе.
3. Тяжелая дисфагия является потенциальным показанием для применения внутривенного иммуноглобулина (ВИГ).

Комментарии: - наличие дисфагии у больных ПМ/ДМ служит поводом для проведения более активного онкопоиска (уровень доказательности С).

Язвенно-некротический васкулит

Наличие язвенно-некротического васкулита является показанием для проведения пульс-терапии циклофосфамидом в дозе 600-800-1000 мг в месяц в сочетании метилпреднизолоном 500-1000мг.

Кожный синдром

Кожный синдром при ДМ в сочетании с проксимальной мышечной слабостью отражает активность болезни и, как правило, контролируется ГК в

адекватных дозах в острый период болезни. При резистентном кожном синдроме, сохраняющемся на фоне восстановления мышечной силы, рекомендуется применение антималярийных препаратов (гидроксихлорохин по 200–400 мг/сут), топических стероидов.

Комментарии: - наличие резистентного кожного синдрома и/или язвенно-некротичес-кого васкулита у больных ПМ/ДМ служит поводом для проведения более активного онкопоиска. (уровень доказательности С).

Лихорадка или субфебрилитет

1. Встречается редко, главным образом при АСС с острым началом болезни.
2. Контролируется ГК и не требует дополнительной терапии. (уровень доказательности В).

Комментарии: - при появлении субфебрилитета (или лихорадки) у пациентов на фоне лечения ГК в период клинико-лабораторной положительной динамики – исключение присоединения сопутствующей инфекции. Необходимо учитывать атипизм течения инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии.

Поражение суставов

1. Наличие артрита при ПМ/ДМ может присутствовать в начале болезни. Артриты входят в состав симптомокомплекса АСС, хорошо контролируются ГК и не требуют дополнительного лечения.
2. Сгибательные контрактуры, как правило, локтевых, реже коленных суставов, развиваются в острый период ПМ/ДМ и обусловлены воспалительным поражением мышечной ткани, а не непосредственным поражением суставов. Дополнительного медикаментозного лечения не требуется. (уровень доказательности С).

Кальциноз мягких тканей

1. Кальциноз мягких тканей наиболее часто присутствует (и более агрессивен) при ЮДМ

2. Появление множественных кальцинатов, как правило, сопутствует острому течению ПМ/ДМ. Кальцинаты сохраняются на фоне снижения активности болезни, даже при достижении клинико-лабораторной ремиссии и наиболее выражены при ЮДМ.
3. При ЮДМ, с целью снижения риска развития кальциноза и его распространенности применяется пульс-терапия ГК в дозе 1-2 мг/кг/сут.
4. Хирургическое лечение малоэффективно, поскольку повышает риск присоединения вторичной инфекции и может спровоцировать появление новых кальцинатов.
5. В качестве медикаментозной терапии применяют бисфосфонаты (ксидифон, фосамакс, фосаванс и др.), однако полного контроля над процессом гетеротопического кальцийобразования не достигается.
6. Для лечения кальциноза применяется, также динатриевая соль этилендиаминотетрауксусной кислоты ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}$), образующей комплексные соединения с различными катионами, в т.ч. с ионами Ca^{2+} и способствует выделению их с мочой.
7. Имеются данные об эффективном предотвращении прогрессирования кальциноза при применении внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) в течение 2 дней каждый месяц в сочетании с метилпреднизолоном. уровень доказательности С).

Традиционные иммуносупрессивные препараты, применяемые в лечении ПМ/ДМ

1. Метотрексат по 7,5–25 мг/нед внутрь или внутривенно (при недостаточной эффективности или плохой переносимости перорального приема препарата, особенно в высоких дозах).
2. Азатиоприн по 2–3 мг/кг/сут (100–200 мг/сут)
3. Циклоспорин А (Сандиммун) по 2,5–5,0 мг/кг/сутки назначают пациентам с резистентными к ГК формами заболевания, в т.ч. при хроническом течении болезни, связанной с неадекватно малой инициальной дозой ГК (уровень доказательности С).

4. Микофенолата мофетил (ММФ). Имеются данные об эффективности ММФ при ИПЛ и резистентном кожном синдроме. Прием начинают с дозы 1000 мг/сут (в 2 приема), постепенно титруя дозу до 2000 мг/сут под контролем показателей общего и биохимического анализов крови (уровень доказательности С).

Примечание. Общие принципы лечения иммуносупрессивными препаратами:

- титрование дозы: назначение с небольшой дозы и постепенное ее повышение под контролем переносимости
 - контроль переносимости: оценка уровня гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов, азота мочевины, креатинина, активности АСТ, АЛТ. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов – менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и повышении концентрации АСТ, АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы, лечение необходимо прекратить до устранения симптомов токсичности.
 - при присоединении интеркуррентной инфекции, в т.ч. герпетической – временная отмена иммуносупрессивных препаратов до исчезновения ее признаков.
5. Применение внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) 2 г/кг 1 раз в месяц в течение 3 месяцев является эффективным методом лечения ПМ/ДМ (особенно ЮДМ), резистентного к стандартной терапии. Положительный клинико-лабораторный эффект, подтвержденный морфологически, доказан М.С. Dalakas в 1993 г. Потенциальным показанием для ВИГ является тяжелая дисфагия. Недостатком является кратковременность эффекта, требующая проведения повторных инфузий. (уровень доказательности В).

Плазмаферез следует использовать главным образом у больных с тяжёлым, резистентным к другим методам лечения ПМ/ДМ в сочетании с ГК и цитотоксическими препаратами.

Новые направления терапии ПМ/ДМ. Биологические препараты.

В настоящее время активно изучается роль и место биологической терапии в терапии ПМ/ДМ.

1. Применение в терапии ПМ/ДМ ингибиторов фактора некроза опухоли α TNF- α (инфликсимаба) не принесло желаемых результатов: поскольку он не способен контролировать активность болезни, в том числе ИПЛ, а также, увеличивают риск оппортунистических инфекций.

2. Имеются данные об успешном применении этанерцепта в качестве стероидсберегающей терапии. Данные систематических обзоров РКИ. (Уровень доказательности C)

3. Применение блокаторов ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепта) в сочетании с тиосульфатом натрия при ЮДМ с язвенно-некротическим васкулитом и прогрессирующим кальцинозом оказало положительный эффект в виде нарастания мышечной силы, восстановления целостности кожных покровов, снижения прогрессирования кальциноза, что позволило снизить поддерживающую дозу ГК. Данные систематических обзоров РКИ (Уровень доказательности C)

4. Особое место среди биологических препаратов, на сегодняшний день, применяемых при ПМ/ДМ, занимает использование анти В-клеточной терапии. Накоплен положительный опыт по применению ритуксимаба (РТМ) у пациентов с тяжелым мышечным поражением и при АСС с СФА, резистентных к ГК и применяемой ранее традиционной цитостатической терапии (Уровень доказательности B).

Комментарии: - Практически все авторы описывают высокую эффективность РТМ при ПМ/ДМ. Так, на фоне терапии РТМ (в сочетании с

ГК) наблюдается положительная клинико-лабораторная динамика (уменьшение выраженности кожного синдрома, нарастание мышечной силы).

- В случае применения РТМ при АСС с СФА, позитивный эффект наблюдался более, чем у 70% больных в виде увеличения показателей функции внешнего дыхания: увеличения показателей ЖЕЛ и DLCO, а также уменьшения инфильтратов по КТ грудной клетки.
- Максимальный эффект развивался через 12 недель после первой инфузии и коррелировал со снижением CD 20 + В клеток.

Ведение пациентов ПМ/ДМ с хроническим течением болезни, связанным с неадекватно малой инициальной дозой ГК.

1. Сложность ведения таких пациентов обусловлена развитием поствоспалительной фиброзной и жировой инволюции мышечной ткани (при назначении неадекватной инициальной дозы ГК). В этом случае отсутствует (или минимален) воспалительный компонент (миозит), являющийся субстратом для проведения противовоспалительной терапии ГК.

2. Клинически - сохраняется проксимальная мышечная слабость, однако показатели активности болезни (уровень КФК, данные и-ЭМГ, биоптата мышечной ткани) не свидетельствуют в пользу текущего воспалительного процесса.

3. Присутствие фиброзной и жировой инволюции мышечной ткани подтверждается при МРТ исследовании проксимальных отделов конечностей.

4. Повышение дозы ГК целесообразно при наличии, хотя бы минимальных, признаков воспаления мышечной ткани.

5. Хроническое течение болезни, связанное с неадекватно малой инициальной дозой ГК является потенциальным показанием для подключения иммуносупрессивной терапии (Циклоспорин А, ММФ, метотрексат, азатиоприн).

Реабилитационные мероприятия

- Проводятся в зависимости от стадии заболевания
- В острую фазу противопоказаны ЛФК и физические нагрузки, проводимые пациентами «через силу»; допускаются только пассивн. упражнения
- В стадию выздоровления - изометрические, а затем изотонические упражнения
- В хронической стадии - анаэробные упражнения

ПРОГНОЗ. Общая смертность среди больных, страдающих ДМ/ПМ, примерно в 4 раза превышает таковую в общей популяции. Причиной смерти обычно служат осложнения со стороны легких, почек и сердца. У женщин и представителей негроидной расы прогноз, как правило, менее благоприятный. Тем не менее процент пятилетней выживаемости приближается к 75, и он выше у взрослых, чем у детей. Состояние большинства больных улучшается в процессе лечения. Многие из них возвращаются к самостоятельной жизни. Некоторая слабость в проксимальных мышцах конечностей, хотя и остается, однако она не носит инвалидизирующего характера. Конечно, рецидив заболевания может возникнуть в любое время, поэтому лечение кортикостероидами не следует прекращать слишком быстро, тем более что рецидивы поддаются терапии гораздо труднее, чем начальные проявления болезни. Около 50 % больных выздоравливают и могут обходиться без лечения в течение 5 лет после начала болезни; у 20% больных активное заболевание сохраняется, им необходимо продолжение лечения; у 30% болезнь переходит в неактивную стадию, и у них наблюдается лишь остаточная мышечная слабость.

Факторы, отягощающие прогноз: пожилой возраст пациентов, неадекватная терапия в начале болезни, тяжёлое течение миозита, паранеопластический миозит, антисинтетазный синдром.

ПРОФИЛАКТИКА не разработана.

СКРИНИНГ не проводится.

V. Перечень контрольных вопросов.

1. Дайте современное определение дерматомиозита и полимиозита.
2. Охарактеризуйте возможные этиологические факторы дерматомиозита и полимиозита.
3. Пути развития и механизмы патогенеза дерматомиозита и полимиозита.
4. Наведите современную классификацию дерматомиозита и полимиозита.
5. Лечение дерматомиозита и полимиозита.
6. Провести дифференциальную диагностику.
7. Прогноз и профилактика дерматомиозита и полимиозита

VI. Образцы тестовых заданий

1. Основным диагностическим критерием дерматомиозита является:
 - A. увеличение активности сывороточных ферментов - креатинфосфокиназы, альдолазы, трансаминаз;
 - B. кальциноз;
 - C. дисфагия;
 - D. миоглобулинурическая почка;
 - E. аменорея.
2. Одним из дополнительных диагностических критериев дерматомиозита является:
 - A. дисфагия;
 - B. перикардит;
 - C. нефропатия;
 - D. фиброз базальных отделов легких;
 - E. повышенная мышечная возбудимость по данным электромиографии.
3. Одним из дополнительных диагностических критериев дерматомиозита является:

- A. кальциноз;
 - B. плеврит;
 - C. очаговый гломерулонефрит;
 - D. остеолит кончиков пальцев;
 - E. поражение мышц (преимущественно проксимальных отделов конечностей).
4. Рентгенологические признаки поражения суставов при дерматомиозите следующие:
- A. рентгенологические изменения суставов не характерны;
 - B. остеолит;
 - C. истончение субхондральных пластинок;
 - D. остеосклероз;
 - E. узур.
5. У больного дерматомиозитом в биохимическом анализе крови всегда повышается:
- A. креатининфосфокиназа;
 - B. мочеви́на;
 - C. холестерин;
 - D. калий;
 - E. билирубин.
6. Признаки, характерные для дерматомиозита:
- A. супраорбитальные отеки и гиперемия кожи около глаз, резкая мышечная слабость, высокая температура;
 - B. «бабочка» на лице, супраорбитальные отеки и гиперемия кожи около глаз, остеолит ногтевых фаланг;
 - C. остеолит ногтевых фаланг, деформация суставов, высокая температура;
 - D. «бабочка» на лице, супраорбитальные отеки и гиперемия кожи около глаз;
 - E. «бабочка» на лице, деформация суставов, высокая температура.

7. В лечении дерматомиозита основное значение имеет:
- А. преднизолон в высоких дозах;
 - В. преднизолон в средних дозах;
 - С. антиревматические противовоспалительные нестероидные препараты;
 - Д. циклофосфан;
 - Е. плазмаферез.
8. Диагностическое значение при дерматомиозите имеет:
- А. высокая активность креатинфосфокиназы;
 - В. повышение уровня острофазовых белков;
 - С. умеренный лейкоцитоз;
 - Д. наличие гемолитической анемии;
 - Е. ревматоидный фактор.
9. Поражение век является одним из критериев диагностики одного из перечисленных ниже заболеваний:
- А. дерматомиозита;
 - В. ревматической полимиалгии;
 - С. системной склеродермии.
 - Д. острой ревматической лихорадки;
 - Е. системной красной волчанки.
10. Патогномоничным проявлением дерматомиозита служит:
- А. параорбитальный отек с лиловой ("гелиотропной") эритемой верхнего века и синдромом Готтрона (эритемой над пястно-фаланговыми суставами);
 - В. эритема на открытых участках кожи;
 - С. пойкилодермия;
 - Д. алопеция;
 - Е. синдром Рейно.

VII. Литература.

1. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. – К.: Моріон, 2013. – 672 с.
2. Ревматические болезни : номенклатура , классификация , стандарты диагностики и лечения / под ред . В.Н. Коваленко , Н.М. Шубы . - ООО « Катран групп ». - 2008 . - 256 с .
3. Яременко О.Б. Ревматология – 2011: новые возможности для врачей, новые надежды для пациентов // Здоров'я України. – 2012. - №1. – С. 10.
4. Aggarwal R, Bandos A, Reed A, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(3):740-9.
5. Aggarwal R, Loganathan P, Koontz D, et al. Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(2):247-Moghadam-Kia S, Oddis C, Aggarwal R. Modern therapies for idiopathic inflammatory myopathies (IIMs): role of biologics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 52(1):81-7.
6. Aggarwal R, Rider L, Ruperto N, et al. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(5):792-801.
7. Amaral Silva M, Cogollo E, Isenberg D. Why do patients with myositis die? A retrospective analysis of a single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(5): 820-6.
8. Anh-Tu Hoa S, Hudson M. Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46(4):488-508
9. Dalakas M. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med* 2015;372(18):1734-47.

10. Danieli M, Gambini S, Pettinari L et al. Impact of treatment on survival in polymyositis and dermatomyositis. A single-centre long-term follow-up study. *Autoimmun Rev* 2014; 13(10): 1048-54.
11. Enders F, Bader-Meunier B, Baidam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(2): 329-40.
12. Fasano S, Gordon P, Hajji R, et al. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(1):26-36.
13. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun* 2014;48-49:122-7.
14. Mavrogeni S, Sfrikakis P, Dimitroulas T et al. Cardiac and muscular involvement in idiopathic inflammatory myopathies: noninvasive diagnostic assessment and the role of cardiovascular and skeletal magnetic resonance imaging. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014;13(3):206-16.
15. Miller F, Cooper R, Vencovsky J et al. Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders. *Arthritis Rheum* 2013;65(12):3239-47. Milone M. Diagnosis and management of immune-mediated myopathy. *Mayo Clin Proc* 2017;92(5):826-837.
16. Murray S, Schmajuk G, Trupin L, et al. A population-based study of infection-related hospital mortality in patients with dermatomyositis/polymyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(5):673-80.
17. Pilkington C, Tjärnlund A, Bottai M, Werth V, et al. Progress report on development of classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014; 12 (Suppl 1): P94.
18. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A et al. A Comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52(1):1-19.

19. Suzuki S, Uruha A, Suzuki N et al. Integrated Diagnosis Project for Inflammatory Myopathies: An association between autoantibodies and muscle pathology. *Autoimmun Rev* 2017 S1568-9972(17)30123-4.
20. Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas J, Selva-O'Callaghan A et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012;64(2):523-32.
21. Ungprasert P, Suksaranjit P, Spanuchart I et al. Risk of coronary artery disease in patients with idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(1):63-7.
22. Voet N, van der Kooi E, Riphagen I et al. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(7):Cd003907.
23. Wang J, Guo G, Chen G et al. Meta-analysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. *Br J Dermatol* 2013;169(4):838-47.
24. Zhang L, Wu G, Gao D, et al. Factors associated with interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2016;11(5):e0155381.