

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Учебно-методическое пособие

Москва – 2013

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»**

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Учебно-методическое пособие

Утверждено ЦКМС
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Москва – 2013

Рецензенты:

А.Г. Автандилов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и подростковой медицины ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России;

И.Ю. Демидова – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Автор:

С.К.Аджигайтканова – к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Диагностика и лечение отдельных форм ревматических заболеваний с позиции доказательной медицины. – Учебно-методическое пособие. – С.К.Аджигайтканова. – М., ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, 2013. – 52 с.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов медицинских вузов, интернов, ординаторов, аспирантов, врачей-терапевтов, врачей-ревматологов, врачей общей практики. В пособии рассмотрены различные вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клинико-лабораторной картины и лечения с позиции доказательной медицины таких ревматических заболеваний, как ревматоидный артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилит.

©ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России, 2013 г.

Содержание

Список сокращений	4
Введение	5
Ревматоидный артрит	6
Синдром Фелти	23
Синдром Стилла у взрослых	24
Реактивный артрит	29
Анкилозирующий спондилит (Болезнь Бехтерева)	34
Литература	49

Список сокращений

- АС – анкилозирующий спондилит
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БМП – болезнь-модифицирующие препараты
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
ИФ – интерферон
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ПГ – простагландин
РА – ревматоидный артрит
РеА – реактивный артрит
РФ – ревматоидный фактор
СМП – симптом-модифицирующие препараты
СРБ – С-реактивный белок
ССАП – серонегативные спондилоартропатии
ФНО – фактор некроза опухоли
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1
ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

Введение

В понятие «ревматические болезни» включают разнообразные по происхождению заболевания преимущественно системного, реже – локального характера, протекающие со стойким или преходящим суставным синдромом.

Объединение этих заболеваний в одну группу связано с тем, что их основу составляет преимущественное поражение соединительной ткани как плотной, к которой относят дерму, сухожильно-связочный аппарат, хрящевую, костную ткань, так и ее специальных типов (синовиальные и серозные оболочки, базальные мембраны сосудов и эпителия и др.). Ревматические болезни являются древнейшей патологией человека, однако только в XVIII–XIX вв. из обобщенного понятия «ревматизм» (термин предложен Галеном) стали выделять ревматическую лихорадку (ревматизм Сокольского – Буйо), болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилит) и др.

В последние десятилетия ревматические болезни привлекают к себе внимание повсеместно: в развитых странах – вследствие распространения хронических заболеваний суставов и позвоночника, сопровождающихся временной и стойкой утратой трудоспособности, а в развивающихся – из-за высоких показателей первичной заболеваемости и смертности от пороков сердца. По обобщенным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более чем в 30% случаев временная нетрудоспособность и в 10% – общая инвалидность обусловлены ревматическими заболеваниями.

Статистические данные, полученные в различных странах мира, свидетельствуют о безусловном значении этих заболеваний в состоянии здоровья населения, поскольку от 16 до 23% его в возрасте старше 15 лет страдают различными заболеваниями этой группы. Несмотря на постоянное снижение смертности от ревматизма, большое социальное значение ревматических заболеваний определяется не только их распространенностью, но и развитием у значительного числа больных временной и стойкой нетрудоспособности (инвалидности), преимущественно в молодом возрасте.

Все ревматические заболевания первично классифицируются на воспалительные и не воспалительные.

Воспалительные заболевания суставов включают в себя более 150 различных нозологических форм и синдромов (XIII класс болезней согласно Международной классификации болезней X пересмотра). Общим и наиболее характерным признаком этих заболеваний является поражение суставов и/или позвоночника воспалительного характера.

Наиболее распространенными среди воспалительных ревматических заболеваний являются: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, реактивный артрит и системные заболевания соединительной ткани.

Ревматоидный артрит

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

Термин «ревматоидный артрит» предложен английским врачом Гэродом в 1859 году в противовес двум известным в то время заболеваниям суставов – ревматизму и подагре.

Классификация РА

В 1979 г. принята рабочая классификация РА, адаптированная для практического использования.

По клинико-анатомической характеристике РА делится на полиартрит, олигоартрит, моноартрит. Указывается также наличие внесуставных проявлений (узелки, васкулит, нейропатия, плеврит, перикардит, сухой синдром, поражение глаз и др.).

По клинико-иммунологической характеристике – серопозитивный и серонегативный.

К особым клиническим формам относят: вероятный артрит, синдром Фелти, болезнь Стилла у взрослых.

Характеризуя активность РА, выделяют четыре степени: 0 – ремиссия, I – минимальная, II – средняя, III – максимальная. Их определение основывается на совокупности клинических признаков (выраженности экссудативного компонента, числа пораженных суставов, наличия внесуставных проявлений) и лабораторных показателей (СОЭ, С-реактивного белка и др.).

Кроме того, в последнее годы выделяют два варианта РА по наличию или отсутствию антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

По наличию или отсутствию эрозий суставных поверхностей при рентгенологическом или магнитно-резонансном исследовании РА подразделяется на эрозивный и неэрозивный.

РА имеет четыре клинические стадии: очень ранняя (длительность клинической симптоматики менее 6 мес), ранняя (6 мес–1 год), развернутая (более года) и поздняя (более 2 лет).

В зависимости от сохранности трудоспособности и самообслуживания больного выделяют четыре класса его функциональной способности (ФС):

I класс ФС – нет ограничений функциональной активности;

II класс ФС – ограничение профессиональной деятельности;

III класс ФС – ограничение непрофессиональной деятельности;

IV класс ФС – ограничение самообслуживания.

Кроме того, выделяются четыре рентгенологических стадии заболевания, отражающие прогрессирование РА (по Штейнброкеру):

I стадия – околосуставной остеопороз;

II стадия – околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей. Могут быть единичные эрозии суставных поверхностей (менее 10).

III стадия – в разной степени выраженности симптомы II стадии + множественные эрозии суставных поверхностей (10 и более). Подвывихи и вывихи суставов;

IV стадия – симптомы III стадии + анкилозы суставов (более характерно их образование в костях запястья и предплюсны).

Эпидемиология и наследственность РА

Распространенность заболевания среди представителей различных рас одинакова. Известно, что женщины болеют в 3 раза чаще мужчин. Средний возраст начала заболевания 30–45 лет. Заболеванием страдает около 1% населения мира. Особенно высока частота РА в семьях больных среди родственников первой степени родства – 3,5%. У женщин этой группы частота заболевания достигает 5,1%, что подтверждается тем, что свыше 90% больных РА носители HLA-DR4 или HLA-DR1.

Этиология РА

РА относится к заболеваниям с неизвестной этиологией. В настоящее время выявлено несколько инфекционных агентов, которые могут претендовать на роль этиологического фактора при РА. К ним в первую очередь относятся *вирус Эпштейна – Барр, ретровирусы (включая Т-лимфотропный вирус человека, типа I), а также вирусы краснухи, герпеса, парвовирус В 19, цитомегаловирус, микоплазму и др.*

Известны различные факторы, связанные с развитием артрита: это курение (риск увеличивается в 2–3 раза), генетическая предрасположенность, инфекция, чаще носоглоточная, воспалительные заболевания зубов и десен, стрессы. Однако ни один из названных факторов не может сам по себе стать причиной артрита. Есть обоснованное мнение, что артрит – заболевание мультифакториальное, т.е. возникающее от сочетания множественных факторов.

Патогенез РА

Современные представления о патогенезе РА основываются на нескольких взаимодополняющих концепциях, учитывающих:

- 1) участие Т-лимфоцитов;
- 2) значение моноцитмакрофагальных клеток, синтезирующих цитокины, которые обладают провоспалительной активностью;
- 3) роль автономных неиммунных механизмов, определяющих опухолеподобный рост синовиальной ткани, приводящий к деструкции суставного хряща.

В патогенезе РА участвует как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Также очень важна роль цитокинов в развитии заболевания.

Основные механизмы патогенеза РА представлены на схеме.

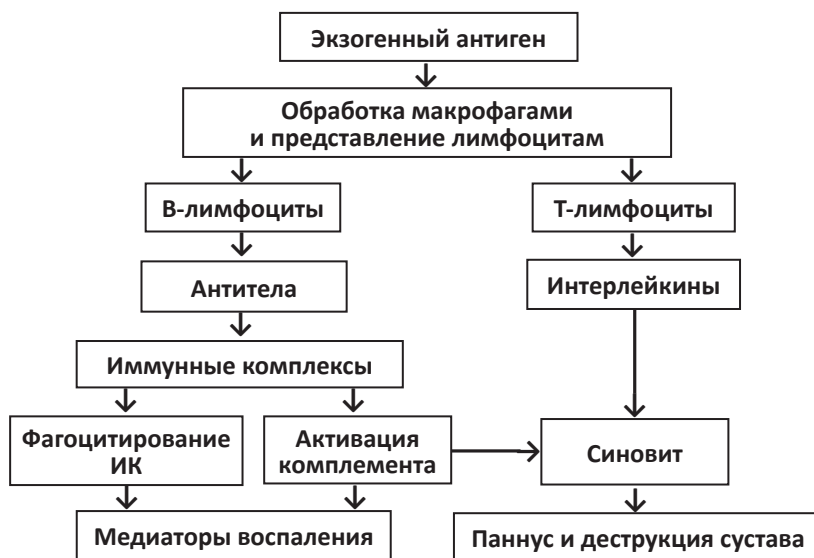


Схема. Основные механизмы патогенеза РА.

Клиническая картина РА

Суставной синдром является ведущим в клинической картине РА. Начало заболевания чаще всего подострое (55–70%), как правило, спровоцированное перенесенной острой инфекцией или обострением хронической, охлаждением, травмой, стрессовой ситуацией. Отмечают также связь начала болезни с неблагоприятными климатическими условиями (весна, осень),

периодами физиологической перестройки организма (половое созревание, послеродовой и климактерический периоды). Развитию артрита предшествует продромальный период, признаками которого являются усталость, похудание, периодически возникающие боли в суставах (часто на изменение атмосферного давления), снижение аппетита, повышенная потливость, субфебрильная температура тела, небольшая анемия, увеличение СОЭ.

В продромальном периоде у трети больных развивается утренняя скованность, особенно в суставах конечностей, которая при активном движении проходит. Среди причин возникновения этого симптома указывают на нарушение нормального ритма выработки гормонов надпочечниками со смещением на более поздний период суток, а также аккумуляцию цитокинов в отечной жидкости воспаленных суставов во время сна.

В начальном периоде заболевания у больных отмечаются артралгии, усиливающиеся при движении, у 2/3 больных – симметричный артрит мелких суставов кистей и стоп. Боль и скованность наиболее интенсивны в утренние часы и постепенно убывают к вечеру. Интенсивность и длительность утренней скованности коррелирует с активностью болезни, сохраняясь при выраженной активности до обеда, а у отдельных больных проходит только к вечеру. Ряд суставов в дебюте болезни остаются интактными («суставы исключения») – дистальные межфаланговые, первый пястно-фаланговый сустав большого пальца кисти, проксимальный межфаланговый сустав мизинца.

Ранняя фаза РА характеризуется преобладанием экссудативных явлений симметрично пораженных суставов кистей с наличием выпота в суставах, который определяется пальпаторно по симптому флюктуации, воспалительному отеку периартикулярных тканей, резкой болезненности при пальпации, положительному симптому сжатия кисти. Над мелкими суставами может быть слегка гиперемирована кожа, а над крупными – повышена кожная температура. Вследствие воспаления суставных тканей и рефлекторного спазма мышц резко ограничиваются движения в пораженных суставах, что, в свою очередь ведет, к развитию мышечной атрофии. Артрит сопровождается воспалительным поражением влагалищ сухожилий, чаще разгибателей, реже – сгибателей кисти и стопы. У 15–20% больных в первый год заболевания может произойти спонтанное затухание симптомов артрита и развиваться ремиссия болезни. Но у большей части больных процесс принимает прогрессирующий характер с переходом в экссудативно-пролиферативную фазу.

Наряду с общими симптомами (слабость, астения, похудание, ухудшение сна, аппетита, субфебрильная температура тела) прогрессирует суставной синдром. Преобладание пролиферативных процессов в суставных тканях приводит к их утолщению, стойкой плотной или пружинящей при-

пухлости периартикулярных тканей, что вызывает изменение конфигурации суставов, в первую очередь мелких суставов кистей и стоп, суставов запястья, лучезапястных, коленных, локтевых.

Фиброзные изменения в тканях сустава способствуют сморщиванию капсулы, связок, сухожилий, разрушению суставной поверхности и, как следствие этого, развитию выраженной деформации суставов, подвывихов и контрактур. Движения в суставах ограничиваются, а по мере развития анкилозов наступает полная неподвижность одного или нескольких суставов.

Поражение суставов при РА имеет свои клинические особенности.

Суставы кисти. Первыми поражаются пястно-фаланговые и проксимальные межфаланговые суставы с припуханием, болезненностью, деформацией и ограничением движений. Пальцы приобретают веретенообразный вид из-за воспаления проксимальных и интактности дистальных межфаланговых суставов. Затрудняется сжатие кисти в кулак. Сокращение мышц при этом вызывает натяжение связок и сдавление воспаленной синовиальной оболочки, в ответ появляется рефлекторное расслабление мышц и развитие атрофии, в первую очередь межкостных мышц. Дальнейшее прогрессирование РА приводит к формированию различных типов подвывихов. Наиболее типичным для РА является локтевая девиация кисти с отклонением пальцев в сторону локтевой кости, обусловленная подвывихами в пястно-фаланговых суставах и слабостью мышц. Такая форма кистей получила название «ласты моржа».

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

Артрит суставов запястья приводит к деструкции мелких костей с последующим образованием единого «костного блока» с анкилозированием их с запястно-пястными суставами. Анкилозирование самого лучезапястного сустава отмечается редко. Воспалительный процесс в нем проявляется припухлостью, болезненностью при движении. Артрит лучелоктевого сустава делает болезненной пронацию и супинацию, редко осложняется задним подвывихом головки локтевой кости, которая становится подвижной.

Одним из наиболее общих проявлений РА является воспаление синовиальной мембраны сухожильных влагалищ – теносиновит. Теносиновит разгибателя пальцев на тыле кисти проявляется образованием припухлости вблизи лучезапястного сустава и нередко принимается за бурсит. Теносиновит длинного разгибателя большого пальца, общего сгибателей и разгибателя пальцев проявляется ограниченной припухлостью и утолщением сухожилия, в ряде случаев приводя к разрыву сухожилия, что нарушает подвижность пальцев и кисти. На сухожилиях могут формироваться ревматоидные узелки, вызывающие боль в пальцах при их сгибании.

Поражение локтевого сустава чаще наблюдается при более длительном течении РА, приводит к ограничению сгибания и разгибания с последующим образованием контрактуры в положении полусгибания и полупронации. При этом нередко происходит ущемление локтевого нерва с парестезией иннервируемой им области.

Поражение плечевого сустава обусловлено не только синовитом, но и вовлечением дистальной трети ключицы, различных синовиальных сумок и мышц плечевого пояса, шеи и грудной клетки. Воспалительный процесс в плечевом суставе проявляется припухлостью и болезненностью при пальпации, как с наружной поверхности, так и со стороны подмышечной ямки. Боль в суставе приводит к ограничению подвижности сустава, что способствует развитию атрофии мышц и слабости. Слабость суставной сумки вызывает развитие переднего подвывиха головки плечевой кости. В результате воспаления может произойти внезапный разрыв сухожилия с резкой болью и припухлостью, симулируя септическое поражение сустава или тромбофлебит глубоких вен плеча.

Суставы стоп вовлекаются у трети больных в раннем периоде заболевания. Постепенно развивается деформация стопы с опусканием переднего свода стопы, формированием hallus valgus и молоткообразной деформацией остальных пальцев с подвывихами в плюснефаланговых суставах.

Голеностопный сустав вовлекается реже, как правило, при тяжелом прогрессирующем полиартрите. Клинически проявляется отеком в области лодыжки. При поражении связочного аппарата мышц голени развивается нестабильность голеностопного сустава с частыми подвывихами.

Коленные суставы – частая локализация РА. Выпот в суставе определяется баллотированием при пальпации сустава в направлении с передне-латерального отдела к медиальной стороне. При гонартрите иногда в течение недели развивается атрофия четырехглавой мышцы. Сгибание коленного сустава повышает внутрисуставное давление, что приводит к выпячиванию заднего заворота суставной сумки в подколенную ямку и форми-

рованию кисты Бейкера. Интактная подколенная киста может сдавливать поверхностные вены верхней части голени, вызывая отек и даже развитие тромбоза с повышением температуры тела и лейкоцитозом.

Тазобедренный сустав обычно поздно вовлекается в процесс. Истинное поражение тазобедренного сустава сопровождается болью, иррадиирующей в паховую область или нижний отдел ягодичной области. Бедро обычно фиксируется в положении небольшого сгибания. Резко ограничивается внутренняя ротация. Воспалительный процесс в тазобедренном суставе, особенно при развитии ишемического некроза и протрузии вертлужной впадины, резко ограничивает движения и приводит больного к инвалидизации.

Суставы позвоночника вовлекаются в процесс редко и в поздней стадии. При РА в основном имеет место поражение шейного отдела вследствие артрита атлантоосевого сустава, проявляющегося подвывихом в этом сочленении, что сопровождается болями и тугоподвижностью шеи.

Заболевание, начинаясь с суставного синдрома, постепенно приобретает черты системности: появляются ревматоидные узлы, лимфаденопатия, поражение внутренних органов. Развитие системных проявлений при РА предопределяет неблагоприятное течение заболевания.

Внесуставные проявления при РА

Ранние стадии заболевания характеризуются *поражением скелетных мышц*. Первым признаком является атрофия мышц, имеющая прямую зависимость от активности и тяжести суставного синдрома, что с припухлостью пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов, суставов запястья создает картину типичной ревматоидной кисти. При тяжелых формах РА атрофия мышц носит диффузный характер с большой потерей мышечной массы, часто сопровождается снижением тонуса.

Поражение кожи. Вследствие анемии, нарушения тонуса сосудов микроциркуляторного русла кожный покров больных РА становится бледным, окраска же ладонных и подошвенных поверхностей может приобретать ярко-розовый или цианотичный оттенок. Результатом кожного васкулита могут быть подкожные кровоизлияния (экхимозы), мелкоочаговый некроз мягких тканей под ногтевыми пластинками или в области ногтевого ложа (дигитальный артериит). Нарушения трофики приводят к истончению кожи, особенно на кончиках пальцев, сухости.

Ревматоидные узелки являются типичным внесуставным проявлением РА. Они настолько специфичны для РА, что включены в критерии диагноза. Ревматоидные узелки представляют собой плотные округлые соеди-

нительнотканые образования от нескольких миллиметров до 1,5–2 см в диаметре, безболезненные, подвижные, но иногда спаянные с апоневрозом или подлежащей костью и тогда они неподвижны.

Ревматоидные узелки могут быть единичными или множественными, симметричными или асимметричными, иметь различную локализацию – в области крестца, затылка, голосовых связок, в миокарде, клапанных структурах сердца, легких и даже центральной нервной системе.

Лимфаденопатия – одно из частых проявлений РА, генерализованная лимфаденопатия имеет место примерно у 20% больных.

Функциональные нарушения *печени* наблюдаются у 60–80% больных. Причем помимо собственно ревматоидного процесса в патологии печени играет роль длительное употребление различных лекарственных средств (нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), солей золота, пенициллина, цитотоксических иммунодепрессантов).

Среди внесуставных проявлений РА *поражение желудочно-кишечного тракта* выявляется более чем у половины больных. Клинически это проявляется снижением аппетита, чувством тяжести в эпигастриальной области, метеоризмом, обложенным налетом языком. Эрозии области дна желудка в основном возникают вследствие нарушения трофики слизистой оболочки желудка вследствие васкулита. Поражение кишечника клинически проявляется запорами, вздутием живота, болями в животе. Признаки хронического колита выявляются у 2/3 больных.

Выделяют несколько типов *поражения легких и плевры* при РА: сухой или выпотной плеврит, диффузный интерстициальный фиброз или фиброзирующий альвеолит, множественные ревматоидные узелки в легких, облитерирующий бронхиолит, артериит, болезнь малых бронхов. Пневмонит – редкое проявление легочной патологии при РА, которое характеризуется поражением альвеол и развитием легочной недостаточности.

Поражение сердца при РА клинически проявляется не так часто, а по данным вскрытий, в 50–60% случаев. Оно включает перикардит, миокардит, эндокардит, поражение проводящих путей сердца, коронарный артериит, а также гранулематозный аортит. Гранулематозное поражение клапанного аппарата может привести к формированию пороков сердца с относительно невысокой клинической выраженностью. Активно текущий васкулит может привести к развитию инфаркта миокарда.

Поражение почек. Ревматоидный мембранозный и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, как правило, сочетается с высокой активностью РА и характеризуется следовой протеинурией, микрогематурией. Нефротический синдром при РА почти всегда связан с амилоидозом почек,

который развивается преимущественно у больных с большой длительностью заболевания (7–10 лет и более) при высокой активности процесса. Вторичный амилоидоз при РА является серьезным осложнением и одной из частых причин летального исхода. Прогноз при амилоидозе почек неблагоприятный, средняя продолжительность жизни больных составляет 1–4 года.

Одним из наиболее известных поражений нервной системы при РА является периферическая ишемическая невропатия, частота которой колеблется от 1 до 10%. Другой формой поражения периферической нервной системы является компрессионная невропатия, вызванная сдавлением периферических нервов при туннельных синдромах.

Поражение глаз при РА наблюдается относительно редко, протекает в виде эписклерита или склерита.

Васкулит является одним из внесуставных проявлений РА, в основе его лежит воспаление сосудистого русла – панартериит. Как правило, васкулит ассоциируется с активным ревматоидным процессом, другими внесуставными проявлениями иотягощает течение болезни. Частота развития васкулита колеблется, по данным различных авторов, от 8 до 23%, он преобладает у лиц мужского пола. Ревматоидный васкулит нередко протекает латентно, и его обнаруживают лишь на вскрытии. К кожным проявлениям васкулита относятся также ладонные и подошвенные капилляриты, сетчатое ливедо и синдром Рейно.

Данные лабораторных исследований

При активном ревматоидном процессе развивается анемия, нормо- или гипохромная с умеренным снижением числа эритроцитов. Уровень гемоглобина снижается обычно не ниже 90 г/л, лишь при тяжелых формах РА снижение достигает 35–40 г/л. Анемия четко коррелирует с активностью патологического процесса.

Число лейкоцитов сохраняется на нормальном уровне. Формула крови обычно не изменяется, за исключением особых форм РА. Так, для синдрома Фелти характерна лейко- и нейтропения. Число тромбоцитов коррелирует с активностью болезни, тромбоцитоз часто сопровождает вторичный амилоидоз. Повышение СОЭ наблюдается у 90% больных РА, достигая иногда 60–80 мм/ч. СОЭ четко отражает активность процесса, его тяжесть.

Достаточно четко активность РА отражает содержание острофазовых белков в сыворотке крови. Повышение СРБ при РА выявляется у 77% больных. Его количественные колебания отражают динамику ревматоидного воспаления. Повышается также уровень содержания сиаловой кислоты, серомукоида.

РА сопровождается диспротеинемией: снижением альбуминов и повышением альфа-2-глобулинов и гамма-фракций.

Высокое диагностическое значение при РА имеет определение ревматоидного фактора (РФ). При РА он выявляется у 85% больных в течение всего заболевания, изменяются лишь титры РФ в зависимости от активности процесса.

Также характерно повышение уровня криоглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Важную диагностическую роль имеет определение АЦЦП в ранней диагностике РА.

АЦЦП является высокочувствительным (75%) и высокоспецифичным (94%) диагностическим маркером РА. Уровень АЦЦП, в отличие от такого показателя, как РФ, не зависит от конституциональных характеристик обследованных пациентов, клинико-лабораторного варианта РА, степени активности заболевания, что существенно повышает диагностическую ценность этого иммунологического маркера. Кроме того, в проведенных клинических исследованиях отмечена прямая корреляция между уровнем АЦЦП и уровнем СРБ, ультрасонографическими признаками выпота в суставах.

Для подтверждения диагноза и определения местной активности важное значение придается исследованию синовиальной жидкости, которая при РА изменяется, становясь более интенсивной по цвету, мутной, с пониженной вязкостью и рыхлым муциновым сгустком. Число лейкоцитов в синовиальной жидкости повышается до $25 \times 10^9/\text{л}$ за счет нейтрофилов (25–90%). Содержание белка повышается до 40–60 г/л, а уровень глюкозы снижается до 2,0 ммоль/л. В цитоплазме лейкоцитов обнаруживают включения – вакуоли, похожие на кисть винограда (рагоциты). Эти клетки содержат фагоцитированный материал – липидные или белковые вещества, РФ, иммунные комплексы, комплемент. Их число достаточно высоко – 30–40%.

Рентгенологическая картина поражения суставов

Ранним рентгенологическим признаком РА является околосуставной (эпифизарный) остеопороз, выявляющийся уже в первые недели развития суставной патологии. Наиболее характерным для РА является образование эрозий и узур на суставной поверхности в результате разрушения субхондральной кости грануляционной соединительной тканью – паннусом. Вследствие узурации и остеопороза суставные поверхности выглядят неровными, изрытыми, нечеткими, что создает характерную рентгенологическую картину. В толще эпифизов обнаруживаются микрокисты различных размеров. При значительных разрушениях происходит анкилозирование суставов. Од-

новременно с этим наблюдаются *подвывихи* в пястно-фаланговых суставах с отклонением пальцев в локтевую сторону.

Серонегативный РА

При строгом подходе к диагнозу РА оказывается, что у 20% больных РФ не выявляется. Этот вариант РА трактуется как *серонегативный* и имеет существенные отличия от серопозитивного. Серонегативный РА, как правило, начинается более остро, причем в 13% случаев сопровождается лихорадкой гектического типа с суточными колебаниями в 3–4°C, ознобами, быстрым снижением массы тела, амиотрофией, лимфаденопатией, анемией.

Наиболее демонстративны *рентгенологические данные*, составляющие одну из главных отличительных особенностей серонегативного РА – *несоответствие между тяжелым поражением суставов запястья* (с образованием анкилозов) и «*скромными*» изменениями мелких суставов кистей (околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей).

Иммунологической особенностью этой формы РА является более *высокий уровень IgA* в крови, который коррелирует с *уровнем ЦИК*.

Классификационные критерии РА

Международные критерии диагностики РА впервые изменились со времени их публикации в 1987 году. В новой версии (2010 г.) эксперты устранили недостаточную «чувствительность» критериев к ранним проявлениям заболевания (табл. 1).

Консенсус был достигнут усилиями совместной рабочей группы Американской коллегии ревматологов (ACR, бывшей Американской ассоциации ревматизма) и Европейской лигой против ревматизма (EULAR).

Категории суставов в критериях РА:

– суставы исключения: не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, I запястно-пястных суставов и I плюснефаланговых суставов;

– крупные суставы: плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные;

– мелкие суставы: пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, II–V плюснефаланговые, межфаланговые суставов больших пальцев кистей, лучезапястные суставы;

– другие суставы – суставы, которые могут быть поражены при РА, но не включены ни в одну из перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудино-ключичный и др.).

Сумма баллов 6 или более из 10 квалифицируется как установленный диагноз РА.

Классификационные критерии РА, 2010 год

Критерии	Баллы
А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании), 0–5 баллов	
1 крупный сустав	0
2–10 крупных суставов	1
1–3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
4–10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
>10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
Б. Тесты на РФ и АЦЦП, 0–3 балла (требуется как минимум 1 тест)	
Отрицательны	0
Слабо позитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза)	2
Высоко позитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы более чем в 3 раза)	3
С. Острофазовые показатели, 0–1 балл (требуется как минимум 1 тест)	
Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
Повышение СОЭ или уровня СРБ	1
D. Длительность синовита	
< 6 недель	0
≥6 недель	1

Лечение РА

В начале 1990-х годов предложена рейтинговая система оценки клинических исследований, где с возрастанием порядкового номера доказательности качество клинических исследований снижается.

Такая рейтинговая система оценок позволяет выбрать единые наиболее эффективные подходы к лечению пациентов.

Рейтинговая система оценки клинических исследований

A	Высокая достоверность	Система основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа
B	Умеренная достоверность	Система основана на результатах, по меньшей мере, одного независимого рандомизированного контролируемого клинического испытания
C	Ограниченная достоверность	Система основана на результатах, по меньшей мере, одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации
D	Неопределенная достоверность	Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют

Лечение больных РА должно быть комплексным и направлено на подавление активности и прогрессирования процесса, профилактику обострений, предупреждение ранней инвалидизации и восстановление функции суставов. Патогенетическая медикаментозная терапия РА включает два вида препаратов: *противовоспалительные и базисные* (модифицирующие течение болезни) препараты. К *первой группе* относятся НПВП^A, действие которых основано на подавлении активности циклооксигеназы (ЦОГ) – основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты. В последние годы созданы препараты, которые селективно ингибируют лишь ЦОГ-2, что уменьшает ульцерогенное действие НПВП (коксибы). Быстрым противовоспалительным действием обладают также *глюкокортикостероиды^A (ГКС) – преднизолон в суточной дозе 10 мг, однако применение ГКС оправдано в случае необходимости достижения быстрого клинического эффекта.* Базисную терапию следует начинать как можно раньше, чтобы предотвратить деструкцию суставов и развитие системных проявлений. В качестве базисных препаратов применяются препараты из следующих фармакологических групп: сульфаниламиды (сульфасалазин), иммунодепрессанты. По частоте и выраженности побочных реакций базисные препараты можно разделить следующим образом:

- слаботоксичные – хинолиновые производные, сульфасалазин, ауранофин;
- умеренно токсичные – азатиоприн, циклоспорин А, соли золота, метотрексат и пеницилламин;
- сильно токсичные – циклофосфан (циклофосфамид), хлорбутин.

Анализ литературных данных, положенный в основу современных рекомендаций EULAR, с точки зрения доказательной медицины, демонстрирует четыре препарата из группы синтетических базисных противовоспалительных препаратов: метотрексат^А (иммунодепрессанты группы антиметаболитов – антагонистов фолиевой кислоты); лефлуномид^А (иммунодепрессанты); сульфасалазин^А (сульфаниламиды) и соли золота^А (иммунодепрессанты) для парентерального применения, которые обладают при РА эффективностью в отношении как клинико-лабораторных проявлений активности болезни, так и структурных повреждений суставов, проявляя истинно базисные свойства. Парентеральные соли золота относятся к препаратам второго ряда в связи с их высокой токсичностью, их применение целесообразно при неэффективности метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина. Наибольшая доказательная база, позволяющая судить о высокой эффективности препарата, имеется в отношении метотрексата. По этим параметрам к нему близок лефлуномид. Сульфасалазин и соли золота проявляют активность в большей степени в отношении клинической симптоматики. Гидроксихлорохин (аминохинолиновые препараты) уступают по клинической эффективности другим базисным препаратам^В. Ауранофин (препарат золота для приема внутрь) и Д-пеницилламин не имеют достаточной доказательной базы в отношении эффективности. Применение азатиоприна (иммунодепрессанты) и циклофосфида (алкилирующие средства) ассоциировано с риском интеркуррентных инфекций и развития опухолевых процессов.

В настоящее время считается, что максимальная доза для метотрексата должна составлять 25–30 мг/нед (нарастание эффекта при повышении дозы не доказано^В), а поддерживающая – 10–15 мг/нед, причем принимать препарат в такой дозе можно неопределенно долго. Начальная доза метотрексата обычно составляет 10–15 мг, 1 раз в неделю одномоментно, при парентеральном введении, а при пероральном приеме по 2,5–5 мг через каждые 12 ч (3–5 раз в неделю). Для достижения оптимального эффекта недельная доза может быть повышена, затем следует начинать снижение дозы до наиболее низкой эффективной. При парентеральном введении метотрексата его переносимость лучше, чем при пероральном приеме, а эффективность – выше. Для снижения спектра нежелательных явлений рекомендуется комбинировать лечение метотрексатом с приемом фолиевой кислоты.

Назначение лефлуномида при РА одинаково эффективно как в первые 2 года от начала заболевания, так и у больных с развернутой стадией болезни. По эффективности и влиянию на качество жизни препарат не уступает сульфасалазину и метотрексату.

Рекомендуемая поддерживающая доза лефлуномида составляет 20 мг/сут (однократный прием), однако в случае развития побочных эффектов (диспептические расстройства, цитопении), возможно временное снижение дозы до 10 мг/сут. Быстрый клинический эффект при использовании «насыщающей» дозы (100 мг/сут в течение трех дней) коррелирует с достижением «терапевтического порога» в течение более короткого времени, чем при назначении лефлуномида в дозе 20 мг/сут. В то же время при использовании этого режима дозирования существенно возрастает риск прерывания лечения из-за развития побочных эффектов и требуется тщательный мониторинг побочных реакций. Поэтому в настоящее время большинство ревматологов предпочитают не использовать «насыщающую» дозу 100 мг/сут, а начинать лечение лефлуномидом с 20 мг/сут (или даже 10 мг/сут). При этом более медленное нарастание клинического эффекта можно компенсировать путем кратковременного назначения низких доз ГКС.

Тем не менее, поиск оптимального режима дозирования лефлуномида является актуальным. Так, предварительные результаты свидетельствуют о целесообразности увеличения дозы лефлуномида до 40 мг/сут при хорошей переносимости, но недостаточной клинической эффективности препарата в меньшей дозе.

Имеются теоретические данные о возможности комбинированной терапии лефлуномидом и метотрексатом у больных РА, которые не отвечают на монотерапию лефлуномидом.

В конце XX в. настоящей «революцией» в лечении РА и других воспалительных ревматических заболеваний оказалась разработка и внедрение в практику препаратов биологического действия (табл. 3), которые позже стали называться генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Биологическая терапия относится к высоким технологиям в лечении аутоиммунных заболеваний. Она способна индуцировать стойкую клинико-лабораторную ремиссию, а также прерывать дальнейшее прогрессирование структурных изменений, действуя на патогенетическое звено развития ревматоидного артрита.

Механизмы действия различных генно-инженерных биологических препаратов

Препарат	Механизм действия
Инфликсимаб	Химерные IgG1 моноклональные антитела к ФНО- α , которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% – из мышинового. Связывается с ФНО- α с высокой специфичностью, афинностью и авидностью, образует стабильные комплексы с ФНО- α , подавляет биологическую активность свободного и мембран-ассоциированного ФНО-альфа, не взаимодействует с лимфотоксином (ФНО- α), лизирует (или индуцирует апоптоз) ФНО-продуцирующих клеток.
Этанерсепт	Конкурентный ингибитор связывания ФНО с рецепторами ФНО на поверхности клетки. Предупреждает клеточный ответ, опосредованный ФНО, способствуя биологической инактивации ФНО.
Адалимумаб	Специфически связывает ФНО- α и блокирует его взаимодействие с поверхностными клеточными рецепторами ФНО, p55 и p75. In vitro производит лизис клеток, с поверхностной экспрессией ФНО в присутствии комплемента. Модулирует биологический ответ, который индуцирован или регулируются ФНО, включая изменения уровней молекул адгезии, ответственных за миграцию лейкоцитов (ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1).
Голимумаб	Ингибирует ФНО- α .
Цертолизумаб	Ингибирует ФНО- α .
Анакинра	Рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина-1.
Ритуксимаб	Генно-инженерные химерные (мышь–человек) анти-CD20 моноклональные антитела. Предполагаемые действия: ослабление антиген-презентирующей функции В клеток в отношении индукции пролиферации и синтеза цитокинов CD4+ Т клетками, деструкция aberrantных ростковых центров: снижение образования аутоантиген-специфичных В клеток памяти, плазматических клеток и синтеза антител, истощение предшественников плазматических клеток: подавление синтеза антител и образования иммунных комплексов, модуляция активности других аутореактивных клеток за счет нарушения функции Т клеток, активация Т регуляторных клеток (CD4+ CD25+).
Тоцилизумаб	Гуманизированное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6).
Абатацепт	Блокатор ко-ингибирующих и ко-стимулирующих молекул. Направлен на селективную модуляцию ко-стимуляции Т-лимфоцитов. Подавляет патологическую активацию Т-лимфоцитов и тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов путем уменьшения секреции воспалительных цитокинов активированными синовиальными макрофагами, а также путем торможения активации клона клеток, продуцирующих секрецию аутоантител.

Благодаря применению этих препаратов впервые стало возможным полное выздоровление на ранней стадии развития аутоиммунного заболевания. Введение ГИБП позволило по-новому оценить отдельные аспекты патогенеза такого своеобразного заболевания, как РА. По данным Американской коллегии ревматологов, у больных с РА, сопровождающийся наличием высокой воспалительной активности в течение 3–6 мес, имеются веские основания для применения биологических агентов в комбинации с метотрексатом. Основными биологическими агентами для лечения РА являются (табл. 4) ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа^А (ФНО-α) – инфликсимаб (ремикейд), адалимумаб (хумира), этанерцепт (эмбрел), голимумаб (симпони), цертолизумаб пэгол (симзия), ингибитор ИЛ-1 – анакинра (кинрет), В-клеточная таргетная (от английского слова the target – мишень) терапия – ритуксимаб^А (мабтера), ингибитор ИЛ-6 – тоцилизумаб^А (актемра), селективные модуляторы ко-стимуляции – абатацепт^А (оренсия). Для ГИБП характерны: высокая эффективность, быстрое наступление терапевтического действия, активное воздействие на суставные и системные проявления РА, существенное влияние на физические и психологические параметры болезни, значительное влияние на качество жизни, а также относительно небольшое число побочных реакций.

Таблица 4

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами

Препарат	Способ введения, доза и кратность введения
Инфликсимаб	Внутривенно капельно. Первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее каждые 8 недель. При отсутствии эффекта после 12 недель лечения следует рассмотреть вопрос о целесообразности продолжения терапии.
Этанерцепт	Подкожно. Рекомендуемая доза составляет 25 мг 2 раза в неделю с интервалом в 3–4 дня, альтернативная доза 50 мг 1 раз в неделю.
Адалимумаб	Подкожно. 40 мг 1 раз в 2 недели.
Голимумаб	Подкожно. 50 мг/0,5 мл 1 раз в месяц
Цертолизумаб пэгол	Начальная рекомендуемая доза составляет 400 мг в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в один день на 1-й, 2-й и 4-й неделе лечения, в дальнейшем 200 мг – 1 раз в 2 недели. Для поддерживающего лечения после достижения низкой активности заболевания рекомендуется вводить 400 мг 1 раз в 4 недели.
Анакинра	Подкожно. 100мг 1 раз в день.
Ритуксимаб	Внутривенно капельно. 1000 мг, через 30 мин после в/в введения метилпреднизолонa 100 мг, 1 раз в 2 недели, курс лечения – 2 инфузии.
Тоцилизумаб	Внутривенно капельно. 8 мг/кг 1 раз в 4 недели
Абатацепт	Внутривенно, при массе тела 60 и менее кг – 500 мг, от 60 до 100кг – 750 мг, более 100 кг – 1000 мг/через 2 и 4 недели, затем каждые 4 недели

В последние годы помимо ГИБП особое внимание уделяется лечению РА рекомбинантным препаратам интерферона, внутривенному введению иммуноглобулина, ионизирующему облучению.

Локальная терапия РА занимает важное место в комплексе лечебных мероприятий. С этой целью используют *внутрисуставное введение депо-глюкокортикостероидов*, которое дает очень быстрый, но нестойкий эффект. Для внутрисуставного введения применяют *триамцинолон, бетаметазон* (в перерасчете на триамцинолона ацетонид 20–40 мг в крупные, 10–20 мг в средние и 4–10 мг в мелкие суставы).

Все большее число ревматологов склоняются к целесообразности ранней активной терапии РА, т.к. базисная терапия приостанавливает прогрессирование заболевания и именно при раннем назначении базисной терапии улучшается не только качество, но и продолжительность жизни пациентов с РА.

Синдром Фелти

Синдром Фелти, названный по имени автора, описавшего его в 1924 г., включает симптомокомплекс, характеризующийся, кроме поражения суставов, гранулоцитопенией, спленомегалией, возникновением пигментных пятен на коже конечностей, анемией и тромбоцитопенией. Его рассматривают как вариант системного течения РА у взрослых. Частота синдрома Фелти у больных РА в 1–5%. Преобладающий возраст – старше 40 лет. Преобладающий пол – женский (3:1).

Доказана генетическая предрасположенность к заболеванию, выявлена ассоциация с HLA-DRw4.

В патогенетических механизмах отмечено формирование на фоне РА антигранулоцитарных антител, объясняющее гранулоцитопению, цитопении объясняются гиперспленизмом, однако спленэктомия не приводит к излечению.

В клинической картине синдрома Фелти отмечается поражение суставов, характерное для РА, высокая частота системных проявлений, наличие ревматоидных узелков, присоединение синдрома Шегрена, лимфаденопатия, полиневропатия, серозиты, пигментация и язвы на коже голеней, эписклерит, гепатомегалия, возможно развитие портальной гипертензии (редко), интеркуррентные инфекции.

При лабораторном обследовании: увеличение СОЭ, нейтропения менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения, наличие РФ в высоких титрах, наличие антинейтрофильных перинуклеарных антител, возможно умеренное повышение уровня щелочных фосфатаз и трансаминаз, что следует учитывать в дифференциальном диагнозе гепатолиенального синдрома.

При исследовании костного мозга возможно обнаружение нормального костного мозга, нормального количества мегакариоцитов и гиперплазию миелоидного ростка с нарушением созревания.

Синдром Фелти развивается, как правило, на фоне многолетнего деструктивного РА с системными проявлениями. Таким образом, вопрос диагностики синдрома Фелти – вопрос расшифровки нейтропении у больного РА. Цитопении могут являться следствием применяемых лекарственных средств (цитостатики).

Сведения доказательной медицины по поводу преимущества того или иного лекарственного препарата в лечении синдрома Фелти отсутствуют. Среди базисных препаратов большинство авторов отдает предпочтение метотрексату и солям золота. Глюкокортикостероиды относят к препаратам второй линии. С целью лечения нейтропении используют гранулоцитостимулирующий фактор.

Для лечения синдрома Фелти применяются базисные препараты, которые способствуют не только уменьшению клинических проявлений артрита, но и увеличению количества клеток крови (соли золота, метотрексат 7,5–15 мг/нед, пеницилламин). ГКС эффективны в высоких дозах, при переходе к режиму малых доз (<10 мг) возникает рецидив. В то же время продолжительное применение высоких доз ГКС не является физиологичным при РА и приводит при синдроме Фелти к повышению риска интеркуррентных инфекций. Применение гранулоцитостимулирующего фактора представляется полезным в условиях интеркуррентных инфекций и нейтропении. Назначают по 5 мг/кг/сут, при отсутствии эффекта через 2–3 нед дозу удваивают. При достижении уровня нейтрофилов периферической крови $>1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и сохранении этого уровня в течение трех последовательных дней препарат отменяют. Тем не менее, описаны случаи обострения РА на фоне гранулоцитостимулирующего фактора. В редких случаях при неэффективности консервативного лечения проводят спленэктомию. Следует помнить, что у 25% больных нейтропения рецидивирует после спленэктомии. Нейтропения ниже уровня $1,0 \times 10^9/\text{л}$ сопровождается развитием тяжелых интеркуррентных инфекций. Спленэктомия не снижает частоту интеркуррентных инфекций у больных синдромом Фелти.

Синдром Фелти способен приводить к образованию неходжкинских лимфом.

Синдром Стилла у взрослых

Синдром Стилла у взрослых представляет собой мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной природы, характеризующееся высокой

лихорадкой, кожной сыпью, артралгиями или артритом и миалгиями. Синдром назван именем знаменитого британского педиатра доктора Стилла, так как во многом подобен описанному им системному варианту ювенильного РА. Вариант заболевания у взрослых впервые описан Bywaters E. в 1971 году.

Частота заболевания неизвестна. Полагают, что 0,5–9% пациентов с диагнозом «лихорадка неясного генеза» страдают синдромом Стилла. В крупных медицинских центрах встречается 1–2 случая заболевания в год.

Болеют преимущественно молодые люди 18–35 лет, хотя описаны случаи заболевания лиц в возрасте старше 70 лет. Мужчины и женщины поражаются примерно с одинаковой частотой. Страдают люди во всем мире, любой расовой принадлежности.

Этиология окончательно не установлена. Предполагаемые механизмы включают: инфекцию, иммунные комплексы (у некоторых пациентов обнаруживаются циркулирующие иммунокомплексы), генетические факторы (HLA В 35), эндокринные влияния (например, беременность может играть роль в начале болезни и являться фактором риска рецидива заболевания).

Клинические проявления синдрома Стилла у взрослых

Лихорадка. Наиболее часто встречается высокая лихорадка ($> 39^{\circ}\text{C}$) с максимальными цифрами в вечернее время и нормализацией утром. Реже наблюдаются два пика температуры в течение дня и примерно в 20% случаев температура не снижается до нормальных цифр.

Сыпь. Типичная сыпь является макулярной или макулопапулезной розового цвета, часто имеет летучий характер и наблюдается на высоте температуры. Сыпь чаще располагается на туловище и проксимальных отделах конечностей, может быть и на лице. У трети пациентов сыпь слегка возвышается над поверхностью кожи и появляется в местах давления или травмы (Kobner's феномен). В некоторых случаях сыпь сопровождается зудом.

Артралгия / артрит и миалгия. Интенсивные артралгии являются универсальным симптомом болезни. Артрит может поражать любые суставы. Однако наиболее специфическим для болезни Стилла является поражение дистальных межфаланговых суставов кистей, которые, за исключением псориатического артрита, обычно не поражаются при воспалительных заболеваниях суставов в молодом возрасте таких, как РА, системная красная волчанка, острая ревматическая лихорадка. При вовлечении в процесс крупных суставов (тазобедренных, коленных) заболевание может приводить к быстрой инвалидизации больных.

Миалгии могут быть интенсивными и, как и артралгии, возрастают на высоте лихорадки.

Боль в горле при синдроме Стилла характеризуется как постоянная сильная жгучая, локализуемая в фарингеальной области. Около 70% больных отмечают боль в горле в начале болезни.

Плевральная боль является типичным симптомом, нередко сочетается с признаками плеврального и перикардального выпота. Асептический пневмонит, быстро преходящий и поражающий верхние и нижние отделы легких, наблюдается достаточно часто. Другие более редкие проявления включают острый респираторный дистресс-синдром, хроническое рестриктивное поражение легких, тампонаду сердца, миокардит, клапанные вегетации, имитирующие инфекционный эндокардит.

Наиболее часто поражаются лимфоузлы в области шеи (50%). Они подвижные и умеренной плотности. Могут быть гепатомегалия (25–27%) и спленомегалия (40–42%). В некоторых случаях беспокоит боль в животе умеренной выраженности, но иногда боль может быть интенсивной и симулировать синдром острого живота.

Важно помнить, что не существует определенной модели появления симптомов, характерных для болезни Стилла, кроме лихорадки и болей в суставах, которые в большинстве случаев являются основными проявлениями в дебюте заболевания. Другие симптомы могут не появляться неделями и даже месяцами либо не возникать вообще.

Лабораторная диагностика синдрома Стилла у взрослых

Патогномоничные лабораторные параметры для установления диагноза синдрома Стилла у взрослых до настоящего времени не определены. Лабораторные тесты отражают системную воспалительную природу патологического процесса и наблюдаются практически у всех больных, тем не менее лабораторные изменения являются важным ключом к установлению диагноза этого таинственного заболевания.

Наиболее часто изменение лабораторных данных включает: значительное ускорение СОЭ, лейкоцитоз, в большинстве случаев в пределах $15,0\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л}$, обычно преобладают нейтрофилы, тромбоцитоз $>400 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня ферритина.

Хотя заболевание не имеет специфических серологических маркеров, в крови обнаруживаются высокие уровни белков острой фазы воспаления таких, как СРБ, ферритин, сывороточный амилоид А, альфа-ацид-гликопротеин и альфа-анти-химотрипсин.

Повышение содержания ферритина является неспецифическим, но полезным для диагностики параметром. Могут наблюдаться очень высокие значения уровня сывороточного ферритина ($> 10,000$ мг/дл).

Наблюдается также вовлечение в процесс таких провоспалительных медиаторов, как ИЛ-6, интерферон- γ , ФНО- α , макрофаг-колониестимулирующий фактор.

Менее часто (< 50%) наблюдаются следующие изменения лабораторных данных: сывороточный альбумин < 3,5 мг/дл, анемия хронических заболеваний с отрицательными тестами на гемолиз, повышение уровня печеночных трансаминаз.

Отсутствие определенных лабораторных изменений часто также может быть полезно для диагностики болезни Стилла. Эти тесты включают: отрицательные или очень низкие титры антинуклеарных антител (ANA) и РФ, синовиальная и серозная жидкости представляют собой стерильный экссудат.

Рентгенологические данные при синдроме Стилла у взрослых

Рентгенологическая картина может быть нормальной или демонстрировать припухание мягких тканей или околосоуставную остеопению. У больных с хроническим артритом типичным проявлением является анкилоз лучезапястных и запястно-пястных суставов. Подобные изменения, хотя и менее часто, могут быть в суставах плюсны. Хотя эрозивный процесс не является основным проявлением болезни, может наблюдаться быстрая деструкция тазобедренных и коленных суставов.

Критерии диагноза синдрома Стилла у взрослых

Критерии предложены несколькими авторами. Наиболее часто используются классификационные критерии, предложенные Yamaguchi M. и соавт.

Большие критерии

1. Лихорадка, температура 39°C и выше продолжительностью не менее одной недели.
2. Артралгия длительностью 2 недели и более.
3. Типичная сыпь.
4. Лейкоцитоз ($> 10,0 \times 10^9/\text{л}$), $>80\%$ гранулоцитов.

Малые критерии

1. Боли в горле.
2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия.
3. Печеночная дисфункция.
4. Отрицательные РФ и ANA.

Для постановки диагноза синдрома Стилла у взрослых необходимо наличие 5 и более критериев, включая 3 и более больших критериев, и исключения других заболеваний.

Дифференциальный диагноз синдрома Стилла у взрослых

В связи с полисистемными проявлениями заболевания и отсутствием специфических диагностических тестов диагноз болезни Стилла является диагнозом исключения.

Лечение синдрома Стилла у взрослых

Как и при многих ревматических заболеваниях, часто трудно определить оптимальную терапевтическую схему для пациентов с синдромом Стилла у взрослых. Одна из причин заключается в широком диапазоне активности и тяжести болезни, другая – в различной чувствительности больных к медикаментозным режимам.

При остром процессе для 20–25% пациентов достаточно приема НПВП в терапевтических дозах в течение 1–3 месяцев.

ГКС^А используются достаточно часто, но иногда бывают лишь частично эффективны или совершенно неэффективны. Системные ГКС необходимы для контроля над активностью болезни и показаны в случаях перикардальной тампонады, миокардита, внутрисосудистой коагулопатии или других угрожающих жизни проявлениях болезни. Назначают преднизолон 0,5–1,0 мг/кг/день с последующим постепенным снижением дозы.

Пациентам с хроническим течением болезни (активность персистирует в течение 12 месяцев после постановки диагноза) для ограничения приема ГКС назначают метотрексат^А. Могут быть использованы и другие базисные препараты: препараты золота внутримышечно, Д-пеницилламин, гидроксихлорохин, циклоспорин, внутривенный иммуноглобулин. Циклофосфамид по причине высокой токсичности является резервом для тяжелых случаев. Для лечения синдрома Стилла у взрослых, рефрактерного к традиционной терапии, могут быть использованы блокаторы ФНО, в частности, инфликсимаб и этанерцепт.

Синдром Стилла у взрослых является сравнительно редкой, но серьезной и потенциально инвалидизирующей болезнью.

Заболевание требует проведения дифференциальной диагностики во всех случаях стойкого лихорадочного синдрома. Важно помнить, что полная клиническая картина в дебюте болезни может отсутствовать, и часто требуются месяцы динамического наблюдения за пациентами для установления типичных проявлений классического синдрома Стилла у взрослых.

Реактивный артрит

Термин «реактивный артрит» (РеА) как нозологическая форма, впервые был предложен в 1969 году финскими исследователями, описавшими артрит при энтероколите иерсиниозной этиологии. При этом подразумевалось, что реактивные артриты – это «стерильные» воспалительные заболевания суставов, при которых в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке больных отсутствуют инфекционные агенты и их антигены.

Вместе с тем уже в 70–80-х годах XX века в биоптатах синовиальной оболочки методами световой и электронной микроскопии с применением иммуноцитохимии были обнаружены микроскопические внутриклеточные включения *Chlamidia trachomatis*, впоследствии признанной наиболее значимым артритогенным микроорганизмом при РеА. С внедрением в клиническую практику в начале 90-х годов метода обратной транскриптаза-полимеразной цепной реакции в полости сустава были обнаружены небольшие количества ДНК и РНК *Ch. trachomatis*. Наличие этих нуклеиновых кислот, которые имеют очень непродолжительное время жизни в тканях (несколько минут), свидетельствовало о возможности транскрипции и, следовательно, активного размножения бактерий в полости сустава.

В связи с полученными фактами в последние годы наблюдается тенденция к сокращению группы собственно РеА и расширению группы инфекционных артритов.

Таким образом, РеА – иммуновоспалительное заболевание суставов, которое возникает одновременно с инфекционным процессом или вскоре после него и является системным клиническим проявлением этой инфекции.

Заболевание наиболее часто встречается у лиц молодого возраста (20–40 лет), при этом мужчины страдают реактивным артритом значительно чаще, чем женщины. Свыше 85% больных являются носителями HLA-B27-антигена.

Этиологические факторы реактивного артрита

В отличие от большинства других артритов, этиология которых не установлена, при РеА существует четкая хронологическая связь с экзогенным провоцирующим фактором, известны генетические маркеры и хорошо изучен клеточный и гуморальный иммунный ответ, развивающийся на причинный антиген.

По этиологическому фактору реактивные артриты подразделяются на две группы: постэнтероколитические и урогенитальные. Среди кишечных патогенов, способных вызвать заболевание, следует выделить иерсинии,

сальмонеллы, кампилобактер и шигеллы. Ведущим возбудителем урогенитальных реактивных артритов является *Chlamidia trachomatis*, которая выявляется у 50–65% больных. Роль данного микроорганизма при урогенитальных реактивных артритах подтверждается обнаружением его в соскобах эпителия уретры и цервикального канала, выявлением хламидийных антигенов в синовиальной жидкости больных, а также обнаружением ДНК- и РНК-хламидий в синовиальной оболочке пораженных суставов. При этом *Chlamidia trachomatis* практически единственный из триггеров реактивного артрита, который выявляется в пораженных суставах больных теми методами исследования, которые подтверждают жизнеспособность микроорганизма, – культуральными и молекулярно-биологическими.

Следует отметить, что за последние десятилетия произошли существенные изменения в составе провоцирующих микроорганизмов. Так, в спорадических случаях РеА частота инициации болезни хламидией осталась постоянной, в то время как частота возникновения артритов, связанных с перенесенной иерсиниозной инфекцией, снизилась в соответствии со снижением частоты возникновения кишечных инфекций в целом.

Понятие «реактивный артрит» иногда используют для определения артритов, развитие которых связано с уреаплазменной, микоплазменной, клостридиальной, боррелиозной, стрептококковой инвазией, а также вирусными инфекциями. Однако в этих случаях, как правило, нет ассоциации с HLA-B27. На IV Международном совещании по реактивным артритам, проходившем в Германии в 2000 г., было принято решение эти заболевания относить к группе «артритов, связанных с инфекцией».

Патогенез реактивного артрита

В патогенезе РеА активно изучаются генетические факторы. В частности, доказана тесная ассоциация заболевания с антигеном HLA-B27. Существует несколько точек зрения о его роли в развитии РеА. Согласно одной из них, антиген HLA-B27 является антигенпрезентирующей молекулой, способной представлять артритогенные пептиды цитотоксическим CD8 Т-лимфоцитам. Объектом лизиса при этом, вероятно, являются хондроциты, локализующиеся как в хрящевой ткани, так и в энтезисах, где также развивается воспалительный процесс. По мнению Y.Sobao и соавт. (1999) для некоторых бактерий (*Yersinia*, *Salmonella*) наличие HLA-B27 является фактором, существенно облегчающим их инвазию в клетки синовиальной оболочки.

В 2000 году R.A.Colbert и соавт. была предложена новая теория патогенеза РеА, суть которой заключается в том, что под воздействием липо-

полисахаридов клеточной стенки причинных микроорганизмов в процессе антигенной обработки в моноцитах человека возможна неправильная «сборка» тяжелых цепей HLA-B27, что приводит к аккумуляции молекул HLA-B27 в эндоплазматической сети этих клеток. Это, в свою очередь, может приводить к активации в ней стрессорных сигнальных путей. В настоящее время известны два из них. Первый – это ответ «перегруженной» эндоплазматической сети, при котором активируется нуклеарный фактор κB (NF- κB) моноцитов, следствием чего является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α . Второй – это развернутый белковый ответ, который ведет к стрессовой активации генов-мишеней и киназ, участвующих в процессах фосфорелирования отдельных внутриклеточных белков, регулирующих генную экспрессию. Вышеописанные процессы могут приводить к нарушению регуляции генов, отвечающих за эффективную фагоцитарную активность макрофагов, нарушению процессов элиминирования внутриклеточных бактерий, следствием чего может быть индукция иммуновоспалительных нарушений и развитие РеА.

Известно, что важную роль в эрадикации инфекционных агентов, особенно в случае с внутриклеточными бактериями, играют провоспалительные цитокины Th1 типа, такие как интерферон- γ (ИФ- γ) и ФНО- α . В многочисленных исследованиях было показано, что при РеА антибактериальный Th1-иммунный ответ (продукция ИФ- γ , ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-12) снижен в пользу Th2-иммунного ответа (синтез ИЛ-4 и ИЛ-10). Так возникла наиболее распространенная в настоящее время гипотеза патогенеза РеА, предложенная J.Sieper (2001), в основе которой лежит дисбаланс цитокинов. По мнению автора, активные мононуклеарные клетки синовиальной жидкости больных РеА переключаются на Th2-иммунный ответ с низкой продукцией ИФ- γ и ФНО- α и гиперпродукцией ИЛ-4, что способствует длительной персистенции бактерий в синовиальной оболочке и полости сустава. В частности, S.Vas и соавт. (1999) подтвердили низкую продукцию антител у мужчин, больных РеА, что, по их мнению, указывало на провоспалительный Th1 тип иммунного ответа и могло способствовать индукции артрита.

Вместе с тем, несмотря на большое количество проведенных исследований, посвященных изучению механизмов развития РеА, окончательный ответ на этот вопрос до настоящего времени не сформулирован, что, естественно, отражается и на эффективности терапии данного заболевания.

Клинические проявления реактивного артрита

РеА развивается у 1–3% больных, перенесших хламидийную инфекцию, и у 1,5–4% больных после кишечных инфекций. Клинически заболе-

вание проявляется поражением суставов, преимущественно нижних конечностей, возможно развитие энтезопатий и болей в нижних отделах спины. Характерно асимметричное поражение крупных (реже мелких) суставов в виде моно- или олигоартрита, «лестничный» тип поражения суставов, «сосискообразная» деформация пальцев стоп.

У некоторых больных наряду с артритом развивается конъюнктивит и уретрит (триада Рейтера), в более редких случаях могут развиваться и другие системные проявления, такие как ирит, изъязвления слизистой оболочки полости рта, иногда – кольцевидный баланит, кератодермия, гиперкератоз ногтей, ахиллобурсит и подошвенный фасциит, поражения сердца и нервной системы.

Продолжительность первичных случаев РеА составляет в среднем 3–6 месяцев, однако часто клинические симптомы заболевания сохраняются до 12 месяцев и более. При урогенитальном РеА, особенно у пациентов с синдромом Рейтера, отмечается склонность к более частому рецидивированию заболевания, что объясняется как возможностью реинфицирования, так и персистирующей хламидийной инфекцией. Рецидивы, как правило, протекают с суставным синдромом, поражением глаз, кожи, слизистых оболочек и уретритом. Характер течения заболевания отличается большим разнообразием, у многих пациентов развивается стойкая ремиссия, вместе с тем в 12–15% случаев РеА приобретает хроническое течение.

Лечение реактивного артрита

Комплексная терапия РеА включает применение НПВП, медленно действующих болезнь-модифицирующих препаратов (базисных средств) при затяжных и хронических вариантах течения заболевания, а также биологических агентов. Отдельное место в лечении РеА занимает антибактериальная терапия^В.

Основными средствами «актуальной» терапии РеА являются НПВП, которые применяются для купирования суставного синдрома (артрита, синовита, энтезита и др.). Они обладают рядом общих свойств: неспецифичность противовоспалительного эффекта, т.е. торможение воспалительных реакций независимо от их этиологических и нозологических особенностей; сочетание противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего эффекта; относительно хорошая переносимость.

Одним из серьезных побочных эффектов НПВП, ограничивающих их применение, является развитие НПВП-индуцированных гастропатий, проявляющихся эрозиями (часто множественными) и язвами антрального отдела желудка. Основными факторами риска развития НПВП-гастропатий являются пожилой возраст больных, наличие в анамнезе язвенной болез-

ни, желудочно-кишечного кровотечения или мелены, длительный прием высоких доз НПВП, прием одновременно НПВП и препаратов других фармакологических групп (антикоагулянтов и др.). Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что частота возникновения неблагоприятных явлений со стороны органов ЖКТ при приеме подавляющего большинства неселективных НПВП достигает 30%, а госпитализация пациентов пожилого возраста из-за развития пептической язвы в 4 раза выше по сравнению с лицами той же возрастной группы, не принимающих НПВП.

В этой связи представляется целесообразным использование селективных НПВП, доза препаратов должна быть минимально необходимой.

При высокой активности РеА, а также недостаточной эффективности НПВП больным показано назначение пероральных глюкокортикоидов. Доза преднизолона зависит от активности заболевания и составляет 30–60 мг/сут. После достижения терапевтического эффекта доза препарата постепенно снижается до полной отмены. Для достижения иммуносупрессии при высокой активности РеА применяется «пульс-терапия» – 1000 мг преднизолона внутривенно капельно на 150–200 мл изотонического раствора хлорида натрия, 3 введения на курс. По показаниям (рецидивирующий артрит, энтезит) глюкокортикоиды вводят внутрисуставно, периартикулярно или в область энтезиса (0,5–1 мл бетаметазона).

При рефрактерности к проводимому лечению, развитии системных поражений (лихорадки, снижения массы тела, лимфоаденопатии, анемии и др.), а также при хронических формах РеА в комплексную терапию включают базисные средства – сульфасалазин^В 2–3 г/сут (30 мг/кг массы тела), азатиоприн 150 мг/сут, метотрексат^С 10–15 мг в неделю. Терапевтический эффект базисных препаратов развивается медленно и достигает максимума через 4–6 мес непрерывной терапии.

В последние годы с появлением ГИБП они начали активно назначаться больным с серонегативными спондилоартропатиями. В немногочисленных публикациях приведены сведения об эффективности инфликсимаба и у больных РеА, назначаемого при низком эффекте традиционных иммуносупрессантов.

Для назначения антибактериальных препаратов необходимо наличие следующих показаний: достоверный диагноз РеА с идентификацией триггерного агента, наличие активной очаговой инфекции (обострение цистита, простатита, сальпингоофорита, энтероколита и др.), обострение реактивного артрита, хронический деструктивный полиартрит или непрерывно-рецидивирующее течение заболевания.

Применяются антибиотики тетрациклинового ряда – доксициклин по 0,3 г/сут, фторхинолоны – ципрофлоксацин – 0,5 г/сут, ломефлоксацин – 0,8 г/сут, из группы макролидов эффективен кларитромицин – 0,5 г/сут. Применение антибиотиков из группы пенициллинов при РеА хламидийной этиологии противопоказано, так как они могут способствовать переводу хламидий в L-формы, весьма устойчивые к антибактериальной терапии. При лечении урогенитальных РеА большинство исследователей отдают предпочтение длительной антибактериальной терапии (до 28 дней и более).

Существующее многообразие предлагаемых к лечению антибактериальных препаратов, а также попытки разработать новые схемы терапии, свидетельствуют об отсутствии в настоящее время единой стратегии в этом вопросе и требуют дальнейшего изучения.

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева)

Анкилозирующий спондилит (АС) является основной формой воспалительных заболеваний позвоночника. Заболевание характеризуется хроническим прогрессирующим течением и приводит к анкилозированию илеосакральных и межпозвоноковых суставов, обызвествлению спинальных связок и ограничению подвижности позвоночника. Для АС характерны и разнообразные системные проявления, которые в ряде случаев определяют прогноз заболевания и его исходы.

Распространенность спондилоартритов в целом составляет 0,6–13%, а распространенность АС колеблется, по данным разных авторов, от 0,1 до 1,4%. АС чаще встречается у мужчин, соотношение мужчин к женщинам составляет 2:1 или 3:1. Распространенность АС ассоциируется с частотой встречаемости HLA-B27. Она варьирует в широких пределах – от 0,15% в Финляндии до 1,4% в Норвегии и даже до 2,5% среди взрослого населения эскимосов Аляски, но в целом составляет 1:200 взрослого населения, т.е. 0,05%. У женщин, как правило, не наблюдается выраженной деформации позвоночника даже при наличии множественного синдесмофитоза. В то же время поражение периферических суставов, как и заинтересованность шейного отдела позвоночника и симфиза, напротив, чаще встречается у женщин. Ассоциация с HLA-B27 не связана с половой принадлежностью больных. Считается, что истинная распространенность анкилозирующих спондилитов более высокая, чем это приводится, так как нет общепринятых диагностических критериев некоторых нозологических форм, входящих в эту группу, что и затрудняет их распознавание. Лидирующее положение среди серонегативных спондилоартропатий занимает АС, который является моделью для разработки методов терапии, пригодных и для других забо-

леваний этой группы. Социальное значение АС подчеркивается тем обстоятельством, что эта болезнь начинается в молодом возрасте, а пик ее заболеваемости падает на возраст 15–30 лет, причем средний возраст начала болезни соответствует 24 годам.

Воспалительный процесс в позвоночнике проявляется двусторонним сакроилеитом, который является основным и наиболее ранним признаком заболевания. При развитии сакроилеита выявляется также оссификация связок позвоночника и/или наружных отделов фиброзного кольца с формированием единичных или множественных синдесмофитов, эрозирование передних углов позвонков с изменением их формы, развитием деструкции дисков и их оссификацией. Отмечается недеструктивный краевой склероз тел позвонков, неровность суставных поверхностей и остеосклероз межпозвонковых и реберно-позвонковых суставов, формируется остеопения и остеопороз позвоночника.

Патоморфология АС:

- хронический синовит пролиферативного типа;
- воспалительный процесс в сухожильно-связочных образованиях и bursaх;
- остит;
- хондронидная метаплазия суставной капсулы и синовиальной оболочки с последующей их оссификацией;
- хондронидная метаплазия связок, сухожилий и энтезов с исходом в их обызвествление, как на периферии, так и в осевом скелете;
- анкилозирование периферических суставов без предшествующего синовита.

Патоморфология АС имеет существенные отличия от патоморфологии РА, что, по-видимому, и определяет особенности ответа на лекарственную терапию. Если при РА воспалительный процесс начинается с синовиальной оболочки, то при АС первично поражаются энтезы и кость в области прикрепления к ней энтезов и лишь позднее, вторично, воспалительный процесс распространяется на синовиальную оболочку. Эти особенности развития воспаления относятся не только к корневым и периферическим суставам, но и к поражению позвоночника, где формируются синдесмофиты, которые можно рассматривать как частный вариант генерализованной энтезопатии.

Наряду с поражением осевого скелета нередко наблюдаются артриты грудино-реберных, грудино-ключичных и височно-нижнечелюстных суставов, а также артриты периферических суставов, за исключением межфаланговых, пястно- и плюснефаланговых. Нередко в патологический процесс

вовлекаются корневые суставы, и, прежде всего, тазобедренные. В ряде случаев при АС наблюдается значительное ограничение подвижности тазобедренного сустава, или какого-либо другого сустава, без рентгенологических признаков деструкции суставных поверхностей или даже сужения суставной щели. В таких случаях функциональная недостаточность сустава является следствием капсулита, который начинается с области прикрепления капсулы сустава непосредственно к кости. Поражение тазобедренных суставов отмечается у трети больных и всегда является показателем неблагоприятного прогноза и ранней инвалидизации больных. Нередко клинкорентгенологическую симптоматику определяют, имеющиеся у больных, энтезопатии. В частности, талалгия, капсулиты тазобедренных суставов, эрозии, остеосклероз, остеофитоз, периостальные наслоения на пяточных костях или костях таза также являются проявлениями энтезопатии. Морфологические изменения при АС находят свое отражение в рентгенологической картине. Анализ рентгенограмм суставов и позвоночника позволяет выявить объем и степень выраженности патологических стигматов и верифицировать диагноз.

При развитии АС, наряду с поражением опорно-двигательного аппарата, возможно развитие системных проявлений, таких как амилоидная нефропатия и др., которые нередко определяют прогноз заболевания и его исходы. Амилоидная нефропатия может сопровождаться появлением тяжелой почечной недостаточности. Возможно также развитие аортита, тяжелых нарушений проводимости (атриовентрикулярные блокады II и III степени), арахноидита нижней части спинного мозга с чувствительными и двигательными нарушениями и расстройством тазовых органов, которые подчас определяют прогноз заболевания и его исходы.

Рентгенологическая симптоматика АС:

- двусторонний сакроилеит (артроз или сращение крестцово-подвздошного сочленения) 2 стадии и/или односторонний 3–4 стадии;
- оссификация связок позвоночника и/или наружных отделов фиброзного кольца (единичные или множественные синдесмофиты, симптом «бамбука»);
- одно- и/или двусторонний коксит;
- передний спондилит (эрозивное поражение передних углов позвонков и их квадратизация);
- деструкция дисков и их оссификация;
- неструктивный краевой склероз тел позвонков;
- оссифицирующий капсулит;
- остеопения/остеопороз позвонков;

- неровность суставных поверхностей и остеосклероз межпозвонковых и реберно-позвонковых суставов;
- эрозии, остеосклероз, остеофитоз, периостальные наслоения пяточных костей и костей таза.

Клиническая картина анкилозирующего спондилита

Клиническая картина АС характеризуется выраженной гетерогенностью. Заболевание может протекать в виде изолированного поражения позвоночника (центральная форма), с одновременным поражением позвоночника и корневых суставов, прежде всего тазобедренных (ризомелическая форма) или периферических суставов (периферическая форма). Характерным во всех случаях является прогрессирующее поражение осевого скелета с нарастающим ограничением подвижности позвоночника и его деформацией. При поражении тазобедренных суставов наблюдается особенно неблагоприятный прогноз с ранней и стойкой инвалидизацией больных. Нередко при наличии коксита возникает необходимость в проведении эндопротезирования пораженного сустава.

В целом по своей суммарной оценке тяжелые случаи АС протекают с таким же низким качеством жизни, как и тяжелые случаи РА. По данным Ward M.M., низкое качество жизни объясняется выраженной скованностью, наблюдающейся при этом заболевании у 90% пациентов, болью (83%), повышенной утомляемостью (62%), плохим сном (54%), тревогой за будущее (50%) и побочными явлениями, возникающими при проведении медикаментозной терапии (41%).

Тяжесть АС определяется также по большому проценту больных, имеющих стойкую потерю трудоспособности, которая наступает в среднем спустя 15,6 лет от начала болезни. Имеются доказательства, что темпы прогрессирования АС наиболее выражены в первые 10 лет болезни от начала заболевания. Инвалидность при этом заболевании ассоциируется с низким уровнем образования, практически полной оссификацией позвоночника, наличием острого переднего увеита, женским полом и наличием сопутствующих заболеваний. Относительный риск летальных исходов при АС выше, по сравнению с общей популяцией, на 50%. Основной причиной летальности является желудочно-кишечные осложнения, которые встречаются в 4 раза чаще, чем в популяции, увеличение частоты смертности от несчастных случаев – в 2 раза, от суицида – в 2 раза, от цереброваскулярной недостаточности – в 2 раза, от циркуляторных нарушений – в 1,4 раза.

Амор В. и соавт. при изучении когорты больных выявили 7 показателей дебюта заболевания, которые коррелировали с последующим

тяжелым его течением. Среди этих показателей фигурируют не только артрит тазобедренных суставов, СОЭ выше 30 мм/ч, начало болезни до 16 лет, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника, но и «сосискообразные» пальцы, олигоартрит. Неэффективность или низкая эффективность НПВП также является фактором, определяющим неблагоприятное течение АС. При отсутствии приведенных факторов в дебюте заболевания отмечается более легкое течение в продвинутой стадии заболевания. Чувствительность представленных показателей составляет 92,5%, а специфичность – 78%. Тяжелое течение АС наблюдается у 50% больных с артритом тазобедренных суставов вначале заболевания или при наличии каких-либо трех из перечисленных выше факторов.

Предикторами тяжелого течения АС являются большое число клинико-рентгенологических, лабораторных и генетических факторов, которые следует учитывать при определении терапевтической тактики лечения данного заболевания.

Факторы риска тяжелого течения АС:

- мужской пол;
- развитие болезни в возрасте до 19 лет;
- ограничение подвижности позвоночника в начале заболевания (первые 2 года болезни);
- возникновение артрита тазобедренных суставов в дебюте АС;
- сочетание периферического артрита с выраженными энтезитами (первые 2 года болезни);
- высокие значения СОЭ и СРБ в течение многих месяцев;
- HLA-B27+;
- неблагоприятный семейный анамнез (наличие заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов).

Лечение АС

Конкретное содержание терапии АС определяется клинической формой заболевания, степенью активности воспалительного процесса, наличием и выраженностью системных проявлений, функциональной способностью суставов и позвоночника. Несмотря на большое значение физических методов лечения и широкий диапазон реабилитационных мероприятий, направленных на профилактику деформации позвоночника и ограничение его подвижности, а также на коррекцию уже развившихся изменений, медикаментозная терапия у таких больных имеет первостепенное значение.

Медикаментозная терапия АС

Симптоматическая терапия:

- нестероидные противовоспалительные средства (НПВП);
- глюкокортикостероиды – ГКС (локальная, системная и пульс-терапия);
- простые анальгетики;
- миорелаксанты (толперазон, баклофен, тизанидин).

Терапия системных проявлений:

- J-стимуляторы, колхицин, дексаметазон субконъюнктивально и т.д.

Базисная противовоспалительная терапия:

- сульфасалазин^А;
- метотрексат^С;
- комбинированная терапия (сульфасалазин+метотрексат);
- лефлуномид^С;
- бисфосфонаты (памидронат)^А.

Препараты биологического действия:

- ингибиторы фактора некроза опухоли и его растворимого рецептора (этанерцепт^А, инфликсимаб^А);
- ингибитор растворимого рецептора интерлейкина-1 (анакинра^А).

В настоящее время не существует этиологического лечения АС.

Основными принципами терапии АС являются комплексное воздействие на различные звенья патогенеза заболевания, разработка индивидуального подхода к лечению больных на разных этапах терапии. При проведении патогенетической терапии чрезвычайно важным является раннее назначение препаратов, снижающих вероятность необратимого повреждения суставов, позвоночника и внутренних органов, а также постоянный контроль эффективности проводимых мероприятий, возможного развития побочных реакций и своевременная коррекция программы лечения. Основные направления медикаментозной терапии ориентированы на купирование болевого синдрома (симптоматическая терапия), подавление активности воспалительного процесса и снижение темпов прогрессирования заболевания, профилактику прогрессирования структурных изменений. В каждом конкретном случае объем проводимой лекарственной терапии определяется клинической формой заболевания, степенью выраженности воспалительного процесса, наличием или отсутствием системных проявлений, функциональной способностью суставов и позвоночника.

Противовоспалительная терапия включает *симптом-модифицирующие* (СМП) и *болезнь-модифицирующие* (БМП) *антиревматические препараты*. К препаратам первой группы относятся НПВП и ГКС, которые не

оказывают влияния или мало влияют на темпы прогрессирования костно-хрящевой деструкции. БМП *антиревматические препараты* способны активно вмешиваться в течение хронических воспалительных заболеваний суставов, задерживать и даже предотвращать эрозирование и анкилозирование суставов, а значит, способствуют сохранению функционального состояния суставов и позвоночника в течение длительного периода. Препараты этой группы можно рассматривать как *болезнь-контролирующие антиревматические препараты*.

Симптоматическая терапия АС предусматривает в первую очередь применение НПВП, которые являются лекарствами первой линии и необходимым компонентом комбинированной терапии АС, причем больные принимают их непрерывно в течение многих месяцев и даже лет.

Обезболивающий эффект всех НПВП проявляется в дозах меньших, чем их противовоспалительный эффект. Одним из основных принципов терапии боли при воспалительных заболеваниях является также устранение гипералгезии, возникающей в очагах воспаления вследствие образования в них ПГ-Е2 и ПГ-И2. Последние потенцируют раздражение чувствительных рецепторов, вызываемое другими медиаторами воспаления: брадикинином, гистамином, серотонином. Кроме того, если в начале заболевания боль может иметь ноцицептивную природу, то изменение ее интенсивности и длительности нередко наблюдается при отсутствии очевидных ноцицептивных стимулов. Причиной этого могут быть сопутствующие аффективные расстройства (тревога, депрессия).

В настоящее время имеются данные о влиянии НПВП на центральные механизмы боли, не связанные с угнетением синтеза ПГ. Показано, что диклофенак оказывает лечебный эффект путем воздействия на ноцицепторы, отвечающие за болевую чувствительность в центральной нервной системе, а также оказывает центральное опиоидноподобное антиноцицептивное действие.

Анальгезирующий эффект НПВП в большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВП менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия препаратам группы морфина (наркотическим анальгетикам).

Природа болей при АС связана с наличием воспалительного процесса в виде сакроилеита, протекающего с оссификацией связок позвоночника и/или наружных отделов фиброзного кольца, формированием единичных или множественных синдесмофитов, эрозированием передних углов по-

звонков, деструкцией дисков и их оссификацией, поражением корневых и периферических суставов, энтезитами, т.е. имеет воспалительный, биомеханический или неврогенный характер. НПВП воздействуют на болевой синдром, воспалительные изменения в суставах виде припухлости и ригидность.

Обычно НПВП хорошо переносятся больными АС и могут применяться длительно, часто всю жизнь. Если они вызывают нежелательные явления (чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта: гастриты, язвенную болезнь), то необходимо применять препараты – так называемые «гастропротекторы», к которым относится омепразол, ранитидин и другие. До настоящего времени одним из наиболее эффективных НПВП для лечения обострения АС считается индометацин. Аналогичным по эффективности и переносимости является и наиболее известный противовоспалительный препарат – диклофенак (вольтарен).

Большинство пациентов переносят эти препараты удовлетворительно, даже при очень длительном приеме. Начинают прием индометацина или диклофенака с небольших доз (50–75 мг в день). Затем, примерно через 5–7 дней, оценив переносимость и эффективность, при необходимости постепенно повышают дозу. Во время обострения максимальной суточной дозой считается 150 мг. При очень сильных болях в позвоночнике допускается повышение суточной дозы до 200 мг на непродолжительное время. Индометацин и диклофенак у пациентов АС назначаются обычно на 3 приема в течение дня. При особенно сильных болях в ночное время сдвигают третий прием препарата на более поздние часы или рекомендуют четвертый прием на ночь. В дальнейшем, при достижении эффекта, дозу НПВП снижают до минимально необходимой.

Одним из наиболее существенных достижений в фармакотерапии боли и воспаления явилась разработка нового класса НПВП, так называемых коксибов, или «специфических ингибиторов циклооксигеназы». Препараты продемонстрировали достоверное снижение частоты симптоматических и тяжелых гастроэнтерологических побочных эффектов (эндоскопически выявляемые язвы) и осложнений (перфоративные язвы, обструкция, кровотечение) на фоне лечения целекоксибом по сравнению с другими НПВП, такими как диклофенак и ибупрофен.

Для снижения частоты и интенсивности побочных реакций при применении НПВП следует придерживаться следующих основных принципов: начинать выбор препарата, используя препараты с наименьшей токсичностью, проводить постепенное титрование доз, регулярно контролировать эффективность терапии, проводить подбор оптимального препарата каж-

дому конкретному больному, назначать НПВП в соответствии с суточным ритмом болей и утренней скованностью, учитывать фармакокинетику препаратов, дозировать НПВП с учетом лекарственных взаимодействий, наличия патологии печени, почек, сердечно-сосудистой системы, комбинировать НПВП с простыми анальгетиками, не назначать одновременно два и более НПВП независимо от пути их введения.

Терапию ГКС следует начинать только при наличии строгих показаний. При этом гормональная терапия должна применяться вместе с обычной терапией, а не назначаться вместо нее. Рациональная терапия предполагает использование ГКС короткого действия в оптимальной дозе и по возможности на срок, который необходим для контроля активности процесса. Гормонотерапия должна проводиться при наличии строгого врачебного контроля их применения с целью раннего выявления побочных эффектов и их коррекции. Назначая гормонотерапию, не только врач, но и больной должны быть детально информированы о возможностях и осложнениях данного метода лечения.

При АС ГКС-терапия менее эффективна, чем при других ревматических болезнях. Для достижения контроля над симптомами АС в период высокой активности процесса требуются более высокие дозы ГКС. При этом отмечается большая вероятность, по сравнению с другими ревматическими заболеваниями, развития остеопороза и патологических переломов. Считается, что лечение низкими дозами ГКС может снизить потенциальный риск остеопороза за счет ингибирования синтеза ИЛ-6. Это особенно важно, поскольку АС ассоциируется с ускоренной потерей костной массы и риском переломов вследствие развития спинального анкилозирования (ограничение подвижности больных).

Основными показаниями к назначению пульс-терапии («мега-дозы» ГКС) являются тяжелое течение заболеваний, критические жизнеугрожающие состояния, если они не контролируются среднетерапевтическими дозами ГКС, невозможность снизить поддерживающую дозу и наличие рефрактерности к предшествующей терапии.

Пульс-терапия может проводиться по классической схеме. При этом преднизолон в дозе 1000 мг вводится внутривенно капельно в 250–500 мл изотонического раствора глюкозы или физиологического раствора в течение 1–3 ч, суммарная курсовая доза 1–3 г, либо одновременно с введением 1000 мг циклофосфана внутривенно капельно в первые сутки лечения. Для предотвращения тромбоэмболических осложнений рекомендуется добавить в капельницу 5000–10000 ЕД гепарината натрия. В ряде случаев перед введением ГКС дополнительно показано применение плазмафереза. Известно, что однократное введение высоких доз ГКС обычно не ведет к развитию тяжелых

побочных эффектов. Применение ГКС в течение нескольких дней, как правило, также не сопровождается развитием тяжелых побочных реакций.

Классический вариант пульс-терапии при АС приводит к быстрому и значительному снижению воспалительного процесса в периферических суставах и в меньшей степени – в позвоночнике. Но положительный эффект держится небольшой период, и уже спустя 3 месяца, показатели воспалительной активности достигают прежнего уровня. Применение высокой (1000 мг) и низкой (375 мг) дозы преднизолона на протяжении 1–3 суток способствует достоверному уменьшению интенсивности боли и увеличению подвижности в поясничном отделе позвоночника. Кроме того, лечение сверхвысокими дозами способствует более продолжительной ремиссии по сравнению с лечением низкими дозами.

При синдроме «конского хвоста» необходимо применение сверхвысоких доз преднизолона как единственно эффективного средства.

Локальная терапия ГКС применяется при лечении воспалительных поражений суставов и патологии мягких тканей с 1951 года, когда J.Hollander и соавт. впервые ввели гидрокортизон в коленный сустав больного РА. Накопленный за эти годы опыт подтвердил противовоспалительный и анальгезирующий эффект локальной терапии, а также безопасность повторных инъекций препаратов. Эффективность локальной терапии ГКС зависит от целого ряда факторов, к которым следует отнести корректную оценку показаний и противопоказаний, правильный выбор препарата, его дозировки, и, наконец, техники проведения манипуляции и строгого соблюдения правил асептики и антисептики. Клинический эффект при внутрисуставном введении ГКС сопровождается уменьшением синовиального объема и признаков воспаления. Одним из показаний для локальной терапии ГКС является АС.

В то же время следует учитывать, что внутрисуставное введение ГКС противопоказано при наличии у больных инфекционного артрита, бактериемии, периартикулярного целлюлита с изъязвлением, остеомиелита, инфекционного эндокардита, асептического некроза в прилежащих эпифизах, неконтролируемого кровотечения, гиперчувствительности к лекарствам. С осторожностью следует применять ГКС у пациентов с гемартрозом, при нестабильности суставов, сахарном диабете, на фоне проведения антикоагулянтной терапии, при отсутствии эффекта от предшествующих 2-х инъекций.

Локальное применение ГКС при АС более эффективно по сравнению с системным применением препаратов. Положительный эффект ГКС в большей степени направлен на подавление воспалительного процесса в периферических суставах, чем в позвоночнике. Хороший эффект дает локальное

применение пролонгированных ГК (например, бетаметазон) у больных с персистирующим синовитом или упорными энтезитами. Предпринимаются успешные попытки введения локальных ГК в крестцово-подвздошные суставы под контролем магнитно-резонансной или компьютерной томографии, при этом удается получить ремиссию до 7–9 месяцев.

При длительном применении ГКС следует учитывать их переносимость. Поддерживающая доза преднизолона для длительного системного применения при АС обычно не превышает 10–15 мг в сутки. При коротких курсах гормонотерапии (до 1 месяца) серьезных побочных эффектов практически не бывает. У ряда больных может отмечаться повышение аппетита, прибавка массы тела, округление лица, повышение возбудимости, резкие перепады настроения, бессонница, эйфория, появление акне. Иногда, преимущественно у больных, страдающих гастритами с повышенной кислотностью или язвенной болезнью в анамнезе, появляются тяжесть и боль в эпигастральной области, изжога. Это может быть связано с развитием медикаментозного эрозивного гастродуоденита.

При длительном применении ГКС, особенно в суточных дозировках, превышающих 30 мг, частота побочных эффектов может существенно возрастать. Первый тип осложнений связан с гиперкортицизмом и развитием синдрома Иценко – Кушинга, который проявляется в виде задержки натрия и жидкости в организме, усиления выведения калия, лунообразного округления лица и нарушений жирового обмена (ожирение), гипертрихоза, появления акне, астенизации.

Нарушения обмена воды и натрия приводит к появлению отеков, артериальной гипертонии. Возможно также развитие психических нарушений от эйфории до бессонницы, резкие изменения настроения, развитие выраженной депрессии и явных психических проявлений (эпилептиформные судороги, изменения личности). У ряда больных отмечается развитие сахарного диабета, связанного с нарушением утилизации глюкозы тканями и функциональной недостаточностью инсулярного аппарата поджелудочной железы. Возможны нарушения менструального цикла и бесплодие у женщин.

Ульцерогенное действие ГКС проявляется развитием язв, чаще всего в 12-перстной кишке, реже в желудке и, гораздо реже, в других отделах кишечника. Распознавание «стероидных» язв нередко представляет значительные трудности для диагностики ввиду подавления гормонами воспалительной реакции и незначительной выраженности болевого синдрома.

При применении ГКС у ряда больных вследствие повышенного катаболизма белков развивается атрофия мышц и кожи (стрии), миокардио-

дистрофия, отмечаются нарушения роста хрящевой ткани и костной ткани, замедление скорости заживления ран, возникает остеопороз и патологические переломы костей.

Гормонотерапия вследствие иммунодепрессивного действия может вызвать обострение хронических инфекций, в том числе латентно протекающего туберкулеза, развитие оппортунистических инфекций и т.д.

Длительное (более 6 месяцев) применение ГКС вызывает угнетение функции коры надпочечников с подавлением биосинтеза гормонов и приводит в дальнейшем к атрофии коры надпочечников. При внезапном прекращении введения ГКС развивается синдром отмены, в виде обострения воспалительного процесса, а при длительных курсах – острая надпочечниковая недостаточность.

С целью профилактики побочных явлений, вызываемых ГКС, следует вводить в организм достаточное количество полноценного белка, калия до 1,5–2 г в сутки, ограничить употребление поваренной соли и жидкости. Необходимо постоянно следить за артериальным давлением, содержанием сахара. Среди препаратов для профилактики и лечения остеопорозов рекомендуют лососевый кальцитонин, длительный прием препаратов кальция, витамина Д 3. Применение данных лекарственных средств позволяет снизить частоту и тяжесть осложнений ГКС-терапии, особенно связанных с нарушением кальциевого обмена.

Толперизон^с (мидокалм) является миорелаксантом центрального действия. Препарат оказывает мембраностабилизирующее действие, тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах. Торможение проводимости приводит к блокировке спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. Так, в стволе мозга толперизон воздействует на проведение возбуждения по ретикулоспинальному пути. Он оказывает избирательное влияние на каудальную часть ретикулярной формации мозга, блокирует спинномозговые моно- и полисинаптические рефлекссы. Препарат вторично тормозит выделение медиаторов путем торможения поступления Ca^{2+} в синапсы. Толперизон оказывает также местноанестезирующее действие. Усиливает периферический кровоток независимо от влияния на ЦНС. В развитии этого эффекта большую роль играет центральное Н-холиноблокирующее действие, наличие слабой спазмолитической и сосудорасширяющей активности.

Толперизон назначается при наличии выраженной ригидности, повышенного тонуса и мышечных спазмов, а также мышечных контрактур, в большинстве случаев применяется внутрь. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и его действие начинается спустя 30 мин по-

сле приема. Лечение следует проводить при выраженной утренней скованности или наличии яркого спастического синдрома.

При лечении АС толперизон применяется с целью купирования боли вертеброгенного происхождения. Препарат прерывает патологическую рефлекторную дугу и разрывает порочный круг, возникающий при хронической боли. В результате вазодилатации и улучшения микроциркуляции в спазмированных, ишемизированных мышцах препарат уменьшает выраженность отеков, устраняет дисбаланс кининов и повышает порог болевой чувствительности.

У большинства больных АС толперизон назначают в суточной дозе 100–150 мг. Суточная доза в ряде случаев может быть увеличена до 450 мг в сутки: по 150 мг в три приема в течение дня. Более быстрый и отчетливый эффект наблюдается при внутримышечном введении препарата. Мидокалм характеризуется хорошей переносимостью и может применяться на протяжении нескольких месяцев без нарастания токсичности. В комбинации с НПВП возможно уменьшение дозы последних, в результате чего снижается риск развития побочных эффектов НПВП.

БМП (препараты, модифицирующие заболевание, медленно действующие препараты, иммунотропные препараты) активно вмешиваются в течение воспалительных заболеваний суставов. Они уменьшают выраженность суставного синдрома, включая боль и экссудативный компонент воспаления, снижают лабораторные показатели активности и улучшают функцию пораженных суставов. Но самое важное их свойство заключается в том, что они тормозят иммунологические проявления заболевания и активно влияют на темпы прогрессирования костно-хрящевой деструкции. БМП способны вызвать частичную или полную клинико-лабораторную ремиссию заболевания. Эти препараты обладают кумулятивным действием, и при их приеме лечебный эффект наступает медленно (спустя 1–6 мес от начала терапии). В то же время при их отмене длительно (на протяжении нескольких месяцев и даже лет) сохраняется отчетливое улучшение.

БМП должны назначаться всем больным с воспалительными заболеваниями суставов сразу же после верификации диагноза. Их применение показано при наличии яркой субъективной и объективной симптоматики: полиартрита или спондилоартрита в сочетании с системными проявлениями, включая генерализованный васкулит, синдром Фелти или синдром Стилла, при высоких концентрациях острофазовых белков и сохранении активности воспалительного процесса на протяжении трех и более месяцев.

Эффективность терапии БМП при ССАП – недостаточная, а оценка ее эффективности во многом затруднена. Такая терапия в первую очередь по-

казана больным АС с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса, развитием рефрактерности к НПВП и ГКС или при наличии серьезных побочных реакций на эти препараты, а также больным с факторами риска дальнейшего неблагоприятного течения заболевания.

Терапия БМП должна проводиться всем больным АС с целью предотвращения прогрессирования структурных изменений в суставах и позвоночнике или снижения темпов такого прогрессирования. При АС важным аспектом является раннее назначение БМП, т.к. известно, что формирование синдесмофитов и анкилозов межпозвонковых и реберно-позвонковых суставов особенно активно происходит в начале заболевания (первые 2 года болезни). Спектр БМП у больных АС ограничен. В частности, неэффективными или малоэффективными при лечении АС оказались хинолиновые производные, Д-пеницилламин, соли золота. Низкая терапевтическая активность и высокая токсичность азатиоприна является поводом к прерыванию лечения у 68% больных (по данным двойного слепого контролируемого исследования).

В качестве базисного препарата при лечении АС широко используется сульфасалазин. По химическому строению он является азосоединением сульфапиридина (сульфидина) с салициловой кислотой. Противовоспалительный эффект препарата обусловлен сульфапиридином. Механизм действия сульфасалазина не совсем ясен. Предполагают, что он обладает умеренным антипролиферативным и иммуносупрессивным действием. В частности, он является антагонистом фолиевой кислоты, подавляет синтез ФНО- α , и, посредством индукции апоптоза макрофагов, ингибирует ядерный фактор транскрипции. Ядерный фактор транскрипции регулирует транскрипцию генов многих медиаторов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении.

В последних опубликованных рекомендациях EULAR подчеркивается, что сульфасалазин не оказывает влияние на спинальные эффекты, но может применяться при периферическом артрите у больных с АС. Были предприняты попытки использовать при лечении АС месалазин, который имеет меньше нежелательных (побочных) эффектов, чем сульфасалазин. Однако при проведении рандомизированного контролируемого исследования сравнительной эффективности сульфасалазина, сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты, отмечена более высокая эффективность при назначении сульфасалазина и сульфапиридина.

Эффективность метотрексата, лефлюномида и плаквенила при АС изучена недостаточно. При АС эти препараты применяются в исключительных случаях, преимущественно при стойком течении периферического артрита.

Одним из направлений БМП при АС является применение бисфосфонатов. Бисфосфонаты обладают высоким сродством к минеральным компонентам костной ткани. Они подавляют активность остеокластов и уменьшают опосредованную ими резорбцию костной ткани. На модели РА было показано, что бисфосфонаты обладают противовоспалительным потенциалом.

Коррекция терапии АС необходима при наличии системных проявлений. В частности, развитие вторичного амилоидоза требует назначения колхицина. При хорошей переносимости его следует применять по 1 мг 2 раза в день. При лечении острого переднего увеита препаратом выбора является дексаметазон, который вводится субконъюнктивально. Лечение должно проводиться совместно с окулистом. Развитие миокардиопатии сопровождается тяжелыми нарушениями проводимости по типу АВ-блокад 2 и 3 степени, что диктует необходимость назначения ГКС, а в некоторых случаях – имплантации кардиостимулятора. При рестриктивной или (реже) обструктивной дыхательной недостаточности важным является установление причины ее развития, исключение возможности нежелательных (побочных) реакций проводимой медикаментозной терапии, запрещение курения. Лечение рестриктивной дыхательной недостаточности, в основном симптоматическое.

Обширный клинический опыт применения ГИМП при АС накоплен в отношении инфликсимаба, который представляет собой химерные моноклональные антитела к ФНО- α , являющегося одним из центральных медиаторов воспалительной реакции. При АС и других серонегативных спондилитов наблюдается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, среди которых центральное место занимает ФНО- α . Повышенный уровень этого цитокина обнаруживается и в плазме больных АС.

Роль энтерогенной инфекции в качестве триггерной инфекции остается предметом дискуссии, а назначение антибиотиков на любом этапе развития АС, включая дебют заболевания, не дает положительного результата.

Литература

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* – 2002. – V. 46. – P. 328–346.
2. Bas S., Scieux C., Vischer T.L. Male sex predominance in Chlamydia trachomatis sexually acquired reactive arthritis: are women more protected by anti-chlamydia antibodies? *Ann Rheum Dis.* – 2001. – V. 60. – P. 605–611.
3. Brennan F.M., McInnes J.I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* – 2008. Nov; 118: 3537–3545.
4. De Stefano R., Frati E., Nargi F., et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide–anti–TNF–alpha versus methotrexate–anti–TNF–alpha. *Clin Rheumatol.* – 2010 May. – V. 29(5). – P. 517–524.
5. Donahue K.E., Gartlehner G., Jonas D.E. et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease–Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* – 2008 Jan. 15. – V. 148(2). – P. 124–134.
6. Gabay C., Chatzidionysiou K., Nasonov E. et al. Effectiveness of different DMARD c0–therapies in rituximab–treated rheumatoid arthritis (RA) patients – results of one–year follow up study from the CERRERA collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2010. – 69 (Suppl3). – 68 p.
7. Gaujoux–Viala C., Smolen J., Landewe R. et al. Current evidence of management of rheumatoid arthritis with synthetic disease–modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* – 2010. – V. 69. – P. 1004–1009.
8. Henes J., Schedel J., Kanz L., Koetter I. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* – 2010. – V. 30. – P. 709–712.
9. Knevel R., Schoels M., Huizinga T. et al. Current evidence of strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with the disease–modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* – 2010. – V. 69. – P. 987–994.
10. Kvein T.K., Gaston J.S.N., Bardin T., et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* – 2004. – V. 63. – P. 1113–1119.
11. Leirisalo–Repo M. Reactive arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* – 2005. – V. 34, № 4. – P. 251–259.

12. Lukina G., Sigidin I.A., Aseeva E.A., Glukhova S.I., Nasonov E.L. Rituximab combinations in rheumatoid arthritis patients: methotrexate versus leflunomide. *Ann Rheum Dis.* – 2010. – 69 (Suppl3). – 536 p.
13. Lundy S.K., Sarkar S., Tesmer L.A., Fox D.A. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. *Arthritis Res Ther.* – 2007. – V. 9. – 202 p.
14. Montagna P., Brizzolara R., Soldano S., et al. Sex hormones and leflunomide treatment of human macrophage cultures: effects on apoptosis. *Int J Clin Exp Med.* – 2009. – V. 2. – P. 221–232.
15. Rihl M., Kohler L., Kloss A., Zeidler H. Persistent infection of Chlamydia in reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* – 2006. – V. 65. – P. 281–284.
16. Smolen J., Landewe R., Breedveld F. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* – 2010. – V. 69. – P. 964–975.
17. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet.* – 1999. – V. 353. – P. 259–266.
18. Tak P.P., Rigby W.F., Rubbert-Roth A. et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Oct 11. [Epub ahead of print], doi:10.1136/ard.2010.137703
19. Targonska-Stepniak B., Dryglewska M., Majdan M. Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacological reviews.* – 2010. – V. 62. – P. 719–725.
20. Vital M., Dass S., Rawstron A.C., Emery P. Combination of rituximab and leflunomide produces lasting responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* – 2008. – 67 (Suppl II). – 90 p.
21. Балабанова Р.М., Кашеваров Р. Ю., Олюнин Ю.А. Антидеструктивное действие лефлуномида при раннем ревматоидном артрите. *Тер. Архив.* – 2006. – Т. 78 (6). – С. 6–10.
22. Балабанова Р.М., Маколкин В.И., Шостак Н.А., Чичасова Н.В. и др. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на разных этапах терапии лефлуномидом. *Тер. архив.* – 2004. – Т. 5. – С. 28–32.
23. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н. Ранний ревматоидный артрит. Принципы диагностики и лечения. – ИД СПбМАПО. – 2007. – 104 с.
24. Иголкина Е.В., Чичасова Н.В. Возможности лефлуномида в лечении ревматоидного артрита. – *РМЖ.* – 2007. – Т. 15. – С. 664–669.

25. Каратеев Д.Е. Лефлуномид в современной патогенетической терапии раннего ревматоидного артрита. – РМЖ. – 2007. – Т. 15(26). – С. 2042–2046.
26. Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Насонов Е.Л. Ревматология: национальное руководство. / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – С. 290–331.
27. Клинические рекомендации. Ревматология. / Под ред. Е.Л.Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 752 с.
28. Лиля А.М., Мазуров В.И., Гапонова Т.В. Реактивные артриты / Учебное пособие. – СПб.: СПбМАПО. – 2008. – 36 с.
29. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, №23. – С. 1280–1284.
30. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. // Тер. Архив. – 2004. – №5. – С. 5–7.
31. Насонова В.А. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. – РМЖ. – 2000. – Т. 6. – С. 302–306.
32. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Насонова Е.Л. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 720 с.
33. Чичасова Н.В., Насонова М.Б., Степанец О.В., Насонов Е.Л., Современные подходы к оценке активности ревматоидного артрита. Терпевт. Архив. – 2002. – Т. 5. – С. 57–60.

С.К.Аджигайтканова

Диагностика и лечение отдельных форм ревматических заболеваний
с позиции доказательной медицины

Учебно-методическое пособие

Редакторы Е.В.Афони́на, З.Г.Савенкова
Макет Н.Г.Федотовой

Подписано в печать 19.06.2013
Объем 3,25 п.л.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России
117997, Москва, ул. Островитянова, 1