

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПРОПЕДВТИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

В. П. Царев, И. И. Гончарик, М. Н. Антонович

СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616-018. 2-092 (075.8)
ББК 52.5 я 73
Ц 18

Рекомендовано Научно-методическим советом университета
в качестве учебно-методического пособия 29.10.2008 г. протокол № 2

Рецензенты: д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней № 3 БГМУ
С. В. Губкин; д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и терапии Белорус-
ской академии последиplomного образования А. В. Хапалюк

Царев, В. П.

Ц 18 Системные заболевания соединительной ткани : учеб.-метод. пособие /
В. П. Царев, И. И. Гончарик, М. Н. Антонович. – Минск : БГМУ, 2009. – 28 с.

ISBN 978-985-462-938-4.

Отражены вопросы этиологии и патогенеза системных заболеваний соединительной ткани.
Описаны клинические проявления, изложены методы диагностики и принципы лечения систем-
ной красной волчанки, системного склероза и дерматомиозита.

Предназначается студентам 4-го курса медико-профилактического факультета и студентам 3-го
курса стоматологического факультета.

УДК 616-018. 2-092 (075.8)
ББК 52.5 я 73

ISBN 978-985-462-938-4

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2009

Список сокращений

АНФ — антинуклеарный фактор
АРА — Американская ревматологическая ассоциация
АСТ — аспартат аминотрансфераза
АТ — антитело
АФС — антифосфолипидный синдром
БПВП — базисный противовоспалительный препарат
ГК — глюкокортикоиды
ДМ — дерматомиозит
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
Ig — иммуноглобулин
КФК — креатинфосфокиназа
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат
РЭС — ретикулоэндотелиальная система
СКВ — системная красная волчанка
СС — системный склероз
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРБ — ревматоидный фактор
ЦОГ — циклооксигеназа

Тема занятия: Симптоматология, диагностика, принципы лечения и профилактика системных заболеваний соединительной ткани.

Общее время занятий: 3 ч.

Мотивационная характеристика темы.

Системные заболевания соединительной ткани проявляются множественными поражениями органов и тканей и приобретают полициклическое прогрессирующее течение. Эту группу болезней объединяют общность патогенеза, патоморфологии, клиники, положительный эффект глюкокортикоидов, цитостатиков, нестероидных противовоспалительных средств и эфферентной терапии, а также отсутствие моноэтиологического фактора.

Цель занятия: обучить студентов методике обследования пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, ознакомить с их клиническими проявлениями, наиболее важными для диагностики лабораторно-инструментальными методами и принципами лечения.

Задачи занятия:

1. Ознакомить студентов:
 - с этиологией, патогенезом, диагностикой, принципами лечения и профилактики системной красной волчанки;
 - этиологией, патогенезом, диагностикой, принципами лечения и профилактики системного склероза;
 - этиологией, патогенезом, диагностикой, принципами лечения и профилактики дерматомиозита;
 - этиологией, патогенезом, диагностикой, принципами лечения и профилактики антифосфолипидного синдрома.
2. Научить студентов:
 - правильно интерпретировать полученные данные физикального обследования;
 - оценивать результаты инструментальных методов исследования.

Требования к исходному уровню знаний. Для усвоения темы студенту необходимо повторить следующие разделы: «Общий осмотр, осмотр кожи, слизистых, костно-суставной системы», «Исследование системы органов дыхания, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта, печени и почек», «Клинико-лабораторные критерии».

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Дайте определение системной красной волчанке.
2. Этиология и патогенез системной красной волчанки.
3. Патоморфологические изменения при системной красной волчанке.
4. Классификация системной красной волчанки.

5. Клиническая картина системной красной волчанки.
6. Принципы лечения системной красной волчанки.
7. Дайте определение системного склероза.
8. Этиология и патогенез системного склероза.
9. Патоморфология системного склероза.
10. Классификация системного склероза.
11. Клиническая картина системного склероза.
12. Принципы лечения системного склероза.
13. Дайте определение дерматомиозита.
14. Этиология и патогенез дерматомиозита.
15. Патоморфология дерматомиозита.
16. Классификация дерматомиозита.
17. Клиническая картина дерматомиозита.
18. Принципы лечения дерматомиозита.
19. Особенности лечения системных заболеваний соединительной ткани у беременных женщин.

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органоспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов.

Ежегодно выявляется 5–7 вновь заболевших на 100 000 населения, а распространенность составляет примерно 500 больных на 1 млн населения, пик заболеваемости — 15–25 лет, причем 90 % из них — представители женского пола.

Этиология

Остается неясной. Определенную роль играют генетические факторы и факторы окружающей среды. При СКВ чаще, чем в популяции, встречаются антигены HLA B8, DR2, DR3, а также селективные В-клеточные аллоантигены. Из факторов окружающей среды отмечают ультрафиолетовое облучение, стресс, воздействие бактериальной и вирусной инфекций, различных лекарственных препаратов.

ПАТОГЕНЕЗ

Для СКВ характерна неконтролируемая продукция антител, образующих иммунные комплексы, определяющие различные признаки болезни. Обнаружены противосердечные, противокардиолипидные, противопо-

чечные и другие антитела, а также антитела против форменных элементов крови. Циркуляция множества антител и аутоантител вызвана гиперактивностью В-клеток, продуцирующих эти антитела, а также гиперфункцией Т-хелперов на фоне дисфункции Т-супрессоров. Среди множества антител при СКВ основная роль принадлежит антителам к ДНК, образующим с антигенами циркулирующие иммунные комплексы, которые повреждают органы и ткани. Отложившиеся в тканях иммунные комплексы вызывают воспалительную реакцию, активируя коагуляцию и фибринолиз, комплемент, миграцию нейтрофилов, высвобождая протеолитические ферменты, кинины, простагландины и другие повреждающие вещества.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

СКВ свойственны четыре основных вида гистологических изменений: 1) фибриноидное, присущее дезорганизации соединительной ткани; 2) склероз, особенно характерно формирование фиброзных тканей вокруг селезеночной артерии («феномен луковой шелухи»); 3) гемотоксилиновые тельца — очаги внеклеточно расположенного базофильного вещества, являющегося продуктом деградации ядер; 4) сосудистые изменения — в интима развиваются фибриноидные изменения, утолщение эндотелиальной выстилки.

КЛАССИФИКАЦИЯ

(В. А. Насонова, 1972)

Варианты течения:

1. Острое — быстрое развитие мультиорганных повреждений, включая почки, высокая иммунологическая активность.
2. Подострое — периодически возникающие обострения и поражение почек в течение 1-го года.
3. Хроническое — с превалированием одного или нескольких симптомов.

Особенно характерно сочетание СКВ и антифосфолипидного синдрома.

Клинико-иммунологические варианты:

1. СКВ в пожилом возрасте.
2. Неонатальная СКВ.
3. Подострая кожная красная волчанка.
4. Антифосфолипидный синдром (АФС) — венозные и/или артериальные тромбозы, тромбоцитопения, невынашивание беременности — у 20–30 % СКВ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

СКВ обычно начинается постепенно с рецидивирующего полиартрита, астении. Реже (у 30 % больных) бывает острое начало (высокая лихорадка, дерматит, артрит). В дальнейшем отмечаются рецидивирующее течение и характерная полисиндромность. Провоцирующими факторами могут быть инсоляция, лекарственная непереносимость, стресс; у женщин — роды или аборт.

1. Конституциональные симптомы:

слабость, похудение, лихорадка.

2. Поражения кожи:

- дискоидные очаги (эритематозные приподнятые пятна, заканчивающиеся атрофическими рубцами);
- эритема (высыпания на скулах и щеках — «бабочка»);
- фотосенсибилизация;
- подострая кожная красная волчанка;
- алоpecia (диффузное выпадение волос);
- панникулит (некроз кончиков пальцев);
- васкулит;
- сетчатое ливедо (сетчатый или древовидный рисунок синюшно-красного или лилового цвета).

3. Поражение слизистых оболочек:

- хейлит (воспаление губ);
- безболезненные эрозии слизистой оболочки рта.

4. Поражение суставов:

- артралгии;
- артрит;
- хронический волчаночный артрит;
- асептический некроз головок бедренной или плечевой кости.

5. Поражение мышц:

- миалгия и проксимальная мышечная слабость;
- миастения (мышечная слабость, повышенная утомляемость).

6. Поражение легких:

- плеврит;
- пневмонит (сосудистая интерстициальная пневмония).

7. Поражение сердца:

- перикардит;
- миокардит;
- эндокардит Либмана–Сакса с формированием «бородавок» и невыраженной недостаточности митрального клапана;
- коронариит;

– ускоренное развитие атеросклероза.

8. Поражение почек ~ у 50 %:

- быстро прогрессирующий волчаночный нефрит;
- нефрит с нефротическим синдромом;
- нефрит с мочевым синдромом (белок > 0,5 г/сут);
- субклиническая протеинурия.

9. Поражение нервной системы:

- мигренозная головная боль;
- судорожные припадки (большие, малые);
- поражение черепных нервов;
- инсульты, хорей;
- периферическая невропатия;
- острый психоз;
- органический мозговой синдром.

10. Поражение РЭС:

- лимфаденопатия.

11. Феномен Рейно.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ СКВ

1. **Общий анализ крови.** Увеличение СОЭ (плохо коррелирует с активностью заболевания), чаще указывает на интеркуррентную инфекцию:

а) лейкопения (обычно лимфопения) ассоциируется с активностью заболевания;

б) гипохромная анемия связана с хроническим воспалением, скрытым желудочным кровотечением;

в) тромбоцитопению обычно выявляют у лиц с АФС.

2. **Биохимический анализ крови** — увеличение γ -глобулинов за счет повышенной продукции антител. Увеличение СРБ не характерно.

3. **Общий анализ мочи.** Выявляют протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, выраженность которых зависит от клинико-морфологического варианта волчаночного нефрита.

Биохимические исследования. Изменения биохимических показателей неспецифичны и зависят от преобладающего поражения внутренних органов в различные периоды болезни.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. АНФ (антинуклеарный фактор) — выявляют у 95 % больных СКВ (обычно в высоком титре); его отсутствие свидетельствует против диагноза СКВ.

2. Антинуклеарные антитела (АТ). АТ к ДНК (относительно специфичны для СКВ, выявляют у 50–90 % больных СКВ).

При сопутствующем АФС:

1. АТ к кардиолипину.
2. Положительный тест на волчаночный антикоагулянт.
3. Ложноположительная реакция Вассермана в течение 6 месяцев при подтвержденном отсутствии сифилиса.

ДРУГИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ

У многих больных СКВ обнаруживают волчаночные клетки — LE (от lupus erythematosus) — лейкоциты, фагоцитировавшие ядерный материал; циркулирующие иммунные комплексы, РФ.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

1. Сыпь на скулах.
2. Дискоидная сыпь — приподнимающиеся бляшки.
3. Фотосенсибилизация.
4. Язвы в ротовой полости.
5. Артрит неэрозивный 2 и более суставов.
6. Серозит: плеврит или перикардит.
7. Протеинурия > 0,5 г/сут или цилиндрурия.
8. Поражение ЦНС: судороги, психоз.
9. Гемолитические нарушения с ретикулоцитозом и лейкопения.
10. Иммунологические нарушения:
 - антитела к ДНК (анти-ДНК);
 - антитела к кардиолипину;
 - положительный тест на волчаночный антикоагулянт;
 - положительная реакция Вассермана.
11. Повышение титров АНФ.

Диагноз СКВ устанавливают при обнаружении 4 и более из 11 критериев.

ЛЕЧЕНИЕ

1. НПВП, при АФС — с осторожностью селективные ингибиторы ЦОГ-2.
2. Гидроксихлорохин (делагил, плаквенил — 200–400 мг/сут).
3. Глюкокортикоиды (ГК):
 - низкая активность — < 10 мг/сут;
 - умеренная активность — 20–40 мг/сут;
 - высокая активность — 1 мг/кг/сут;
 - пульс-терапия — 500–1000 мг метилпреднизолона в/венно капельно в течение > 30 мин 3 дня подряд.

4. Циклофосфамид — особенно при нефрите и поражении ЦНС — 1–2 мг/кг.
5. Азатиоприн — 2,5 мг/кг/сут внутрь.
6. Мотефила микофенолат — 250–500 мг/сут.
7. Метотрексат — 7,5–25 мг/нед внутрь.
8. Циклоспорин — 100 мг, разведенных в воде, внутрь.
9. Плазмаферез.

ПРОГНОЗ

При раннем распознавании и систематическом лечении ремиссия достигается у 90 % больных. У 10 % больных, особенно с ранним люпус-нефритом, прогноз неблагоприятный.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичную профилактику не проводят. Профилактика обострений СКВ осуществляется с помощью рациональной, комплексной терапии. Не загорать, не переохлаждаться. Избегать оперативных вмешательств, прививок и введения сывороток.

Лечение больных СКВ во время беременности

Беременность обычно обостряет течение заболевания и в принципе противопоказана. Если больная настаивает на сохранении беременности, то:

- противопоказана терапия цитостатическими препаратами в связи с вероятностью тератогенного эффекта;
- не следует применять НПВП (за исключением низких доз аспирина);
- преднизолон (менее 10 мг/сут);
- при обострении СКВ (в первую очередь нефрита) — увеличение дозы ГК, при необходимости — проведение пульс-терапии ГК; при выраженной тромбоцитопении, рефрактерной к ГК — внутривенный иммуноглобулин.

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) — это патологическое состояние, в основе которого лежит развитие аутоиммунной реакции к фосфолипидным детерминантам, присутствующим на мембранах тромбоцитов, эндотелиальных клеток, клеток нервной системы.

Распространенность АФС в популяции не известна.

ЭТИОЛОГИЯ неизвестна.

ПАТОГЕНЕЗ

Образующиеся при АФС антитела обладают способностью перекрестно реагировать с компонентами эндотелия сосудов, включая фосфатидилсерин, подавляют синтез простаглицлина, стимулируют прокоагуляционную активность, усиливают синтез фактора активации тромбоцитов эндотелиальными клетками.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В основе поражения сосудов при АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия с поражением сосудов любого калибра и локализации. Спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен. Наблюдается частое рецидивирование тромбозов. Тромбоз может быть как артериальный, так и венозный. Однако венозный тромбоз — самое частое проявление АФС. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но нередко и в других венах. Характерны повторные эмболии из глубоких вен нижних конечностей в легкие. Тромбоз мозговых артерий приводит к инсульту и транзиторным ишемическим атакам. Нередко наблюдается поражение клапанов сердца, которое варьирует от минимальных нарушений до тяжелых пороков сердца.

Формы (варианты) АФС:

1. АФС у больных СКВ (вторичный АФС).
2. АФС у больных с волчаночноподобными проявлениями.
3. Первичный АФС.
4. «Катастрофический» АФС (диссеминированная коагулопатия, васкулопатия).
5. Другие микроангиопатические синдромы (ДВС-синдром и др.).
6. «Серонегативный» АФС.

Диагностические критерии:

Основные:

- рецидивирующие артериальные и венозные тромбозы;
- привычное невынашивание беременности;
- тромбоцитопения.

Дополнительные:

- сетчатое ливедо;
- неврологические проявления (мигрень, хорей, эпилепсия);

- асептические некрозы костей;
- хронические язвы голеней;
- неинфекционный эндокардит.

ЛЕЧЕНИЕ

1. Антикоагулянты непрямого действия (варфарин и др.).
2. Антиагреганты (аспирин в низких дозах).
3. При катастрофическом АФС применяют ГКС, антиагреганты, циклофосфамид.

ПРОФИЛАКТИКА не разработана.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АФС

При наличии тромбозов и/или акушерской патологии в анамнезе:

1. Низкие дозы аспирина (100–75 мг/сут) и гепарин натрий (5000–7000 ЕД каждые 12 ч) в течение 1-го триместра; 5000–10000 ЕД каждые 12 ч во 2 и 3 триместрах до момента родов. Возобновление лечения гепарином через 12 ч после родов в течение 6 недель, или низкомолекулярный гепарин (эноксипарин натрий 40 мг/сут или дальтепарин натрий 5000 ЕД/сут).
2. При сохраняющемся риске преждевременных родов следует заменить низкомолекулярный гепарин на гепарин натрий.
3. При изолированном повышении антител к фосфолипидам (без других критериев АФС) — низкие дозы аспирина или низкомолекулярный гепарин.
4. При неэффективности стандартной терапии: внутривенный иммуноглобулин (0,4 г/кг веса в течение 5 дней каждый месяц беременности).
5. Всем пациенткам, принимающим гепарин, следует назначать кальций (1500 мг/сут) и витамин D (800 МЕ/сут) для профилактики остеопороза.

Системный склероз

Системный склероз (СС) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, протекающее с нарушением микроциркуляции, фиброзом кожи, внутренних органов и синдромом Рейно.

СС — редкое заболевание. Заболеваемость колеблется от 3,7 до 19 случаев на 1 млн населения. Женщины болеют в 5–6 раз чаще, чем мужчины.

ЭТИОЛОГИЯ

Неизвестна. Предполагается инфицирование ретровирусами, герпес- и вирусами Эпштейна-Барр. Имеет значение работа, связанная с длительным охлаждением и вибрацией. Определенную роль играет наследственно-генетический фактор: замечена связь с некоторыми антигенами HLA B8, B35, DR3, DR5.

ПАТОГЕНЕЗ

Под воздействием вирусов и других факторов происходит возрастающая автономность функционально активных фибробластов, способных избегать гомеостатического контроля. Это служит основой развития свойственного СС генерализованного фиброза с избыточными коллагено- и фибриллообразованием с индуративными изменениями кожи и висцерофиброзами сердца, легких, пищеварительного тракта. Пролиферация и деструкция эндотелия, утолщение и склероз сосудистой стенки приводят к сужению просвета средних и мелких сосудов, вплоть до облитерации. Это сужение реализуется генерализованным синдромом Рейно, изменениями в почках и на кончиках пальцев.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В коже происходит атрофия эпидермиса, утолщение дермы с признаками мукоидного и фибриноидного набухания, участками склероза и гиалиноза. В сосудах наряду с продуктивным васкулитом наблюдается спазматическое сокращение артериол, а иногда и полное закрытие просвета. При электронной микроскопии наблюдается усиленный неофибриллогенез в участках пораженной кожи и неправильной упаковки фибрилл, в миокарде — кардиосклероз, изменения мышечных волокон миокарда (атрофия, дистрофия, мелкие очаги некроза), в сосудах — полоса фибриноида по поверхности и набухание внутренней оболочки с концентрическим сужением просвета, в почках — атрофические и дистрофические изменения канальцев, иммуноглобулины и иммунные комплексы в стенке сосудов, капиллярах клубочков, базальных мембранах канальцев. В других органах также обнаруживают ангиопатию, процессы фиброзирования и дистрофические изменения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Диффузная форма:

- генерализованное поражение кожи конечностей, лица и туловища, синдром Рейно;
- раннее развитие висцеральной патологии легких, ЖКТ, миокарда, почек;

- значительная редукция капилляров ногтевого ложа;
- выявление АТ к топомеразе-1.
- 2. Лимитирующая форма:**
 - длительный период синдрома Рейно;
 - поражение кожи ограничено лица и кистей/стоп;
 - позднее развитие легочной гипертензии, поражения ЖКТ, телеангиэктазии, кальциноз;
 - выявление антицентромерных АТ.
- 3. Склеродермия без склеродермы:**
 - нет уплотнения кожи;
 - феномен Рейно;
 - признаки легочного фиброза, склеродермической почки, поражение сердца и ЖКТ;
 - выявление антинуклеарных АТ.
- 4. Перекрестные синдромы:**
 - СС в сочетании с другими болезнями соединительной ткани.
- 5. Ювенильная склеродермия — до 16 лет.**
- 6. Пресклеродермия.**

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ И СТАДИИ РАЗВИТИЯ

Течение:

1. Острое, быстро прогрессирующее с генерализованным фиброзом кожи и внутренних органов.
2. Подострое, умеренно прогрессирующее с отеками кожи, артритом, миозитом.
3. Хроническое, медленно прогрессирующее с преобладанием сосудистой патологии.

Стадии:

- I — начальная — 1–3 локализации болезни.
- II — генерализации с полисиндромным поражением.
- III — поздняя (терминальная) с недостаточностью одного или более органов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

СС начинается постепенно, преимущественно в осенне-зимний период и проявляется повышенной зябкостью, необычно плохой переносимостью холода. Симптоматика складывается из поражения кожи, опорно-двигательного аппарата и сосудистой патологии, которая наряду с фиброзом составляет основу изменений внутренних органов.

1. Конституциональные симптомы:

- слабость, утомляемость, потеря веса, лихорадка.

2. **Поражение сосудов:**
 - феномен Рейно;
 - телеангиэктазии.
3. **Поражение кожи:**
 - уплотнение кожи (склеродерма);
 - симптом «кисета» (морщины вокруг рта, истончение губ);
 - дигитальные язвы;
 - язвенные поражения кожи;
 - сухая гангрена;
 - гиперпигментация (отложение пигмента в эпидермисе);
 - дигитальные рубчики;
 - кальцинаты.
4. **Поражение суставов и костей:**
 - полиартралгии;
 - артриты;
 - акроостеолиз;
 - симптомы трения сухожилий;
 - сгибательные контрактуры.
5. **Поражение ЖКТ:**
 - гипотония пищевода;
 - стриктура н/3 пищевода;
 - эрозии и язвы пищевода;
 - гипотония желудка;
 - желудочное кровотечение при телеангиэктазиях слизистой желудка;
 - синдром мальабсорбции;
 - интерстициальная псевдообструкция;
 - поражение толстой кишки с запором и недержанием кала.
6. **Поражение легких:**
 - интерстициальный фиброз легких;
 - легочная гипертензия.
7. **Поражения сердца:**
 - фиброз миокарда желудочков;
 - аритмии;
 - признаки перикардита;
 - сердечная недостаточность.
8. **Поражение почек 5–10 %:**
 - склеродермический почечный криз — быстро прогрессирующая почечная недостаточность;
 - злокачественная АГ;

– незначительная протеинурия и гематурия.

9. Поражение НС:

- полиневритический синдром;
- тригеминальная невропатия;
- синдром запястного канала.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ СС

1. **Общий анализ крови:** гипохромная анемия, умеренное повышение СОЭ; повышение СОЭ не коррелирует с клинической активностью СС и может быть связано с латентной инфекцией (обычно бронхолегочной).

2. **Общий анализ мочи:** гипостенурия, микрогематурия, протеинурия, цилиндрурия, лейкоцитурия. Степень выраженности мочевого синдрома зависит от клинической формы поражения почек.

3. **Биохимический анализ крови:** характерные изменения отсутствуют.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ СС

1. АНФ выявляется у 95 % больных СС, обычно в умеренном титре.

2. Важное значение имеет определение склеродермаспецифических аутоантител: АТ к топоизомеразе-1, антицентромерные АТ, АТ к РНК-полимеразе III.

3. РФ обнаруживается у 45 % больных, главным образом, при сочетании СС с синдромом Шегрена.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ СС

1. Капилляроскопия ногтевого ложа выявляет характерные для СС изменения (дилатация и редукция капилляров), на ранней стадии болезни обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

2. Поскольку для СС характерно поражение многих висцеральных систем, то для их выявления необходимо проводить соответствующие инструментальные исследования.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ (АРА):

1. **«Большой» критерий:**

– проксимальная склеродермия — симметричное уплотнение и индурация кожи пальцев и проксимально от пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов. Изменения могут затрагивать кожу лица, шеи и туловища.

2. **«Малые» критерии:**

склеродактилия пальцев;
дигитальные рубчики;

двухсторонний базальный легочный фиброз.

Для установления диагноза СС требуется наличие большого и двух малых критериев. Однако распознать с помощью данных критериев ранние стадии заболевания невозможно.

ЛЕЧЕНИЕ СС

Основными направлениями медикаментозного лечения являются сосудистая, противовоспалительная и антифиброзная терапия, а также лечение висцеральных проявлений СС.

Сосудистая терапия направлена на лечение феномена Рейно. Кроме этого, при СС применяют следующие лекарственные средства:

– Силденафил — ингибитор фосфодиэстеразы, в дозе 50 мг/сут способствует заживлению язв.

– Бозентан — неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1. Применяется для лечения легочной гипертензии — доза 125 мг/сут.

Противовоспалительные и цитостатические препараты применяются на ранней (воспалительной) стадии СС и при быстро прогрессирующем течении заболевания (НПВП, ГК, циклофосфамид, метотрексат, циклоспорин).

Антифиброзная терапия показана на ранней стадии диффузной формы СС: (Д-пеницилламин — эффективная доза — 250–500 мг/сут).

Необходимо также проводить симптоматическое лечение висцеральных проявлений СС.

ПРОГНОЗ

СС излечить невозможно, однако у многих больных наблюдаются продолжительные ремиссии, длящиеся годами.

ПРОФИЛАКТИКА не проводится.

СС и беременность

У большинства больных СС в анамнезе имеется одна или более беременностей и родов. Хроническое течение СС не является противопоказанием для беременности. Однако во время беременности может развиваться органная патология, что требует регулярного обследования.

Противопоказания к беременности: диффузная форма СС, выраженные нарушения функций внутренних органов (сердца, легких, почек). В случае выявления СС во время беременности необходим тщательный мониторинг функций почек и сердца.

ДЕРМАТОМИОЗИТ

Дерматомиозит (ДМ) — диффузное прогрессирующее воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, кожи в виде эритемы и отека, с частичным поражением внутренних органов.

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

Этиология дерматомиозита и полимиозита неизвестна, поэтому оба эти заболевания объединены в группу идиопатических воспалительных миопатий. Наряду с идиопатическими воспалительными миопатиями существуют и вторичные миопатии, вызванные определенными (известными) причинами.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология идиопатического дерматомиозита (полимиозита) неизвестна. Предполагается роль вирусной инфекции и генетических факторов. Хроническая вирусная инфекция персистирует в мышцах и вызывает вторичный иммунный ответ с развитием полимиозита. Имеет значение антигенная мимикрия (сходство антигенной структуры вирусов и мышц), обуславливающая появление перекрестных антител (аутоантител) к мышцам с последующим образованием иммунных комплексов.

Генетические факторы также играют роль в развитии заболевания. Иммунологическим маркером дерматомиозита являются HLA-антигены В₈ и DR₃, а при полимиозите, ассоциированным с диффузными болезнями соединительной ткани, сочетание HLA В₁₄ и В₄₀. Носительство определенных HLA-антигенов сочетается с продукцией определенных миозитспецифических антител.

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

ПАТОГЕНЕЗ

Основным патогенетическим фактором дерматомиозита (полимиозита) является аутоиммунный механизм. При иммунологическом исследовании пораженной мышцы обнаруживают инфильтрацию Т- и В-лимфоцитами и макрофагами, находящимися в активизированном состоянии.

Между дерматомиозитом и полимиозитом выявлены определенные иммунопатологические различия. При дерматомиозите в составе мышеч-

ного инфильтрата преобладают CD^{4+} -Т-лимфоциты, макрофаги и В-лимфоциты, а при полимиозите — цитотоксические CD^{8+} -Т-лимфоциты.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При полимиозите выявляют инфильтрацию мононуклеарными клетками, которые локализуются в эндомизии, некроз и фагоцитоз мышечных фибрилл, регенерацию мышечных волокон. При дерматомиозите мононуклеарные инфильтраты расположены вокруг фасций и кровеносных сосудов, имеются признаки васкулопатии: поражение эндотелиальных клеток (некроз, капиллярный тромбоз) с отеком, гиперплазией и дегенерацией. На поздних стадиях дерматомиозита и полимиозита возникают атрофия мышечных фибрилл, фиброз, замещение пораженных клеток жировой тканью.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость в популяции колеблется от 2 до 10 случаев на 1 млн населения в год. В зависимости от возраста наблюдают два пика заболеваемости: в 5–15 лет (ювенильный дерматомиозит) и 40–60 лет. Чаще болеют представители женского пола (соотношение женщин и мужчин составляет 2–3:1).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации ДМ не существует.

Классификация Е. М. Тареева, Н. Г. Гусева (1965)

Происхождение:

- I. Идиопатический (первичный).
- II. Паранеопластический (вторичный — составляет 20–30 % всех случаев).

Течение:

- I. Острое.
- II. Подострое.
- III. Хроническое.

Периоды:

- I. Продромальный (от нескольких дней до месяца).
- II. Манифестный с кожным, мышечным, общим синдромами.
- III. Дистрофический, или кахектический, терминальный, период осложнений.

Степени активности: I, II и III.

Основные клинические синдромы (признаки).

Клиника

Обычно заболевание начинается с **мышечной слабости** в верхних и нижних конечностях, особенно в параксимальных мышечных группах. В

процесс вовлекаются мышцы плечевого и тазового поясов и реже туловища. В острых случаях больной не может встать и даже повернуться в постели. Он не может причесаться, одеться. Из-за поражения мышц глотки и гортани отмечается поперхивание, невозможность сделать глоток. Выпиваемая жидкость выливается через нос. Боль в мышцах отступает на второй план, а на первом плане — мышечная слабость. Поражение межреберных мышц и диафрагмы может приводить к нарушению дыхания. **На коже** возможно появление гелиотропной сыпи и отеков периорбитальной области с фиолетовым оттенком (симптом «очков»). Эритема может распространяться на лицо, область декольте. Характерная фотосенсибилизация. Нередко встречается шелушение эритематозных высыпаний над мягкими суставами кистей (симптом Готтрона). Возможны гиперемия и шелушение ладоней («рука механика»). Суставы вовлекаются в патологический процесс менее чем у половины больных. Суставной синдром по типу полиартралгий или симметричного преходящего артрита с вовлечением лучезапястных и суставов кистей с гиперемией кожи может предшествовать развитию патологии.

В патологический процесс вовлекается **миокард**. Клинически это проявляется тахикардией, кардиомегалией, сложными нарушениями ритма и проводимости.

Кальциноз — характерный признак хронического ювенильного ДМ, реже наблюдается у взрослых. Кальцификаты располагаются подкожно или внутрифасциально вблизи пораженных мышц и в пораженных мышцах, преимущественно в области плечевого и тазового пояса. Отложения кальция возможны в проекции локтевых и коленных суставов, ягодиц. Подкожное отложение кальцинатов может вызывать изъязвление кожи и выход кальция в виде крошковатых масс.

По течению выделяют 3 основные формы: острую, подострую и хроническую.

Острое течение характеризуется генерализованным поражением мускулатуры вплоть до полной обездвижимости, дисфагией, эритемой, поражением сердца и других органов с летальным исходом через 2–6 месяцев от начала ДМ. При своевременной массивной терапии глюкокортикоидами возможен переход к подострому и хроническому течению.

Подострое течение характеризуется постепенным нарастанием симптомов, цикличностью, через 1–2 года от начала ДМ отмечается развернутая клиническая картина.

Хроническое течение — более благоприятный вариант с умеренной мышечной слабостью, миалгиями, эритематозной сыпью, иногда без поражения кожи.

О **степени активности** судят на основании неспецифических острофазовых показателей (увеличение СОЭ при I степени — до 20, при II

степени — 21–40, при III степени — более 40 мм/ч) и иммунологических тестов, в частности, увеличения IgG.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДМ (АРА)

А. Основные:

1. Характерное поражение кожи: периорбитальный отек и эритема (симптом «очков»); телеангиоэктазии, эритема на открытых участках тела (лицо, шея, верхняя часть груди, конечности).

2. Поражение мышц (преимущественно проксимальных отделов конечностей), что выражается мышечной слабостью, миалгией, отеком и позже — атрофией.

3. Характерная патоморфология мышц при биопсии (дегенерация, некроз, базофилия, воспалительные инфильтраты, фиброз).

4. Увеличение активности сывороточных ферментов — КФК, альдолазы, трансаминаз на 50 % и более по сравнению с нормой.

5. Характерные данные электромиографического исследования.

В. Дополнительные:

1. Кальциноз.

2. Дисфагия.

Диагноз ДМ достоверен:

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

Диагноз ДМ вероятен:

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

Диагноз полимиозита достоверен при наличии четырех критериев без сыпи.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. **Общий анализ крови:** у части больных — признаки умеренной анемии, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, реже — лейкопения, эозинофилия, СОЭ увеличивается соответственно активности процесса.

2. **Биохимический анализ крови:** повышение содержания α 2- и γ -глобулинов, серомукоида, фибрина, фибриногена, сиаловых кислот, миоглобина, гаптоглобина, активности КФК, трансаминаз (особенно АСТ, ЛДГ) и альдолазы, что отражает остроту и распространенность поражения мышц. Возможно повышение уровня мочевой кислоты.

3. **Иммунологические исследования:** снижение титра комплемента, в небольшом титре РФ, в небольшом количестве — LE-клетки, антитела к ДНК, снижение количества Т-лимфоцитов и Т-супрессорной функ-

ции, повышение содержания IgM и IgG и снижение IgA, высокие титры миозитспецифических антител.

4. **Исследование биоптатов кожно-мышечного лоскута:** тяжелый миозит, потеря поперечной исчерченности, круглоклеточная инфильтрация, атрофия и фиброз мышц. В коже — атрофия сосочков, дистрофия волосяных фолликулов и сальных желез, изменения коллагеновых волокон, периваскулярная инфильтрация.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. **Электромиограмма:** короткие волны с полифазовыми изменениями; фибриллярные осцилляции в состоянии покоя.

2. **Электрокардиограмма:** диффузные мышечные изменения, нарушения ритма и проводимости.

3. **Рентгенологическое исследование** способствует уточнению поражения мягких тканей и внутренних органов. При остром течении ДМ мышцы выглядят более прозрачными, отмечаются просветления. При хроническом течении ДМ появляются кальцификаты в мягких тканях. В легких — интерстициальный фиброз, преимущественно базальных отделов, кальцификаты плевры. Сердце — увеличено в размерах. В костях может быть умеренный остеопороз.

4. **Спирография:** рестриктивная дыхательная недостаточность.

ЛЕЧЕНИЕ

1. Глюкокортикоиды короткого действия (преднизолон, метилпреднизолон) — доза от 1 до 2 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания (триамсинолон, вызывающий миопатию у отдельных больных, не применяется).

2. Иммуносупрессивная терапия: метотрексат — 7,5–25 мг/неделю внутрь, подкожно или внутривенно; или циклоспорин — 2,5–3,5 мг/кг/сут; или азатиоприн — 2–3 мг/кг/сут.

3. Плазмаферез используют у больных с тяжелым, резистентным к другим методам лечения полимиозитом/дерматомиозитом в сочетании с ГК и иммуносупрессивной терапией.

ПРОФИЛАКТИКА

При вторичных ДМ необходимо лечение основного заболевания (опухоль, трихинеллез). Первичная профилактика не проводится. Вторичная профилактика включает режимные ограничения (нагрузка, аллергизирующие факторы), диспансеризацию с проведением поддерживающей терапии глюкокортикоидами.

ПРОГНОЗ

Выживаемость выше больных дерматомиозитом, чем при полимиозите. Выживаемость больных полимиозитом/дерматомиозитом составляет 90 % через 5 лет после постановки диагноза.

Тестовый контроль уровня знаний

1. Какое из кожных проявлений наиболее часто встречается при СКВ?

- а) эритема лица в виде бабочки;
- б) узловатая эритема;
- в) кольцевидная эритема;
- г) мигрирующая эритема.

2. Диагноз СКВ подтверждается выявлением:

- а) антител к ДНК;
- б) антител к антигену Смита (Sm-антиген);
- в) антинуклеарных антител;
- г) антистрептолизина-О.

3. Дебют СКВ проявляется:

- а) лихорадкой;
- б) похуданием;
- в) усиленным выпадением волос;
- г) спонтанными переломами.

4. Мочевой синдром при люпус-нефрите включает:

- а) протеинурию;
- б) гематурию;
- в) цилиндрурию;
- г) бактериурию.

5. Для патогенической терапии СКВ используется:

- а) преднизолон;
- б) метилтестостерон;
- в) метилурицил;
- г) диклофенак.

6. Чем обусловлена дисфагия у больных системным склерозом?

- а) эзофагитом;
- б) кардиоспазмом;
- в) ахалазией кардии;
- г) диафрагмальной грыжей.

7. Укажите стадии поражения кожи при системном склерозе:

- а) плотный отек;

- б) индурация;
- в) атрофия;
- г) некроз.

8. К типичным для системного склероза симптомам относятся:

- а) склеродактилия;
- б) симптом «кисета»;
- в) «птичий» нос;
- г) седловидный нос.

9. Проявлениями системного склероза могут быть:

- а) синдром Рейно;
- б) синдром Марфана;
- в) синдром Шегрена;
- г) синдром Дауна.

10. Лечение системного склероза включает препараты с противофиброзным действием, а именно:

- а) пеницилламин;
- б) нифедипин;
- в) пентоксифиллин;
- г) лидаза.

11. Из перечисленной ниже легочной патологии для системного склероза не характерно:

- а) эмфизема легких;
- б) базальный пневмофиброз;
- в) адгезивный плеврит;
- г) рестриктивный тип нарушения вентиляции.

12. Поражение век является характерным признаком:

- а) острой ревматической лихорадки;
- б) ревматической полимиалгии;
- в) дерматомиозита;
- г) узелкового полиартериита.

13. Характерное поражение кожи при дерматомиозите все, кроме:

- а) симптом «очков»;
- б) телеангиоэктазии;
- в) эритема на открытых участках тела;
- г) симптом Готтрона;
- д) гематомы.

14. Какие мышцы чрезвычайно редко поражаются при дерматомиозите?

- а) мышцы лица и глазные;
- б) межреберные;
- в) диафрагма;
- г) мышцы глотки;

д) мышцы пищевода.

15. Какие поражения сердца характерны при дерматомиозите?

- а) миокардит;
- б) инфаркт миокарда;
- в) инфекционный эндокардит;
- г) атеросклеротический кардиосклероз;
- д) безболевая ишемия миокарда.

16. Характерно для поражения желудочно-кишечного тракта при дерматомиозите все, кроме:

- а) дисфагия;
- б) боли в животе;
- в) снижение аппетита;
- г) изжога.

Ответы

1 — а; **2** — а, б, в; **3** — а, б, в; **4** — а, б, в; **5** — а; **6** — а; **7** — а, б, в; **8** — а, б, в; **9** — а; **10** — а, г; **11** — а; **12** — в; **13** — д; **14** — а; **15** — а; **16** — г.

Литература

Основная:

1. *Ревматология* : клинич. реком. / под ред. Е. Л. Насонова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. 288 с.
2. *Шулутко, Б. И.* Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней / Б. И. Шулутко, С. В. Макаренко. СПб. : Элби-СПб, 2005. 800 с.

Дополнительная:

1. *Стерлинг, Д. В.* Секреты ревматологии. / Д. В. Стерлинг. М. : Бином, 1999. 768 с.

Оглавление

Список сокращений.....	3
Цель и задачи занятия	4
Контрольные вопросы по теме занятия.....	4
Системная красная волчанка	5
Лабораторные исследования при СКВ.....	8
Иммунологические исследования	8
Диагностические критерии.....	9
Лечение.....	9
Лечение больных СКВ во время беременности	10
Антифосфолипидный синдром	10
Ведение беременных женщин с АФС	12
Системный склероз.....	12
Лабораторные исследования при СС	15
Иммунологические исследования при СС.....	16
Инструментальные исследования при СС	16
Лечение СС	16
СС и беременность	17
Дерматомиозит.....	17
Диагностические критерии ДМ (АРА)	20
Лабораторная диагностика	21
Инструментальные исследования.....	22
Лечение.....	22
Тестовый контроль уровня знаний	23
Литература.....	26

Учебное издание

Царев Владимир Петрович
Гончарик Иван Иосифович
Антонович Мария Николаевна

СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В. П. Царев
Редактор Н. А. Лебедко
Компьютерная верстка В. С. Римошевского

Подписано в печать 30.10.08. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 0,96. Тираж 100 экз. Заказ 206

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.