Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Куижева Самира Хазбиевна
Должность: Ректор
Дата подписания: 13.07.2026 13:22:09
Уникальный программный ключ:
71183e1134ef9cfa69b206d480271b3c1a975e6f

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МАЙКОПСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Дударь М.М.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Учебно-методическое пособие

Майкоп – 2014

УДК 616.72-002(07)
ББК 54.191
Д-81

Р е ц е н з е н т :
к.м.н., доцент кафедры терапевтических дисциплин **Ачех Т.В.**

Д-81
РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ. Учебно-методическое пособие. – Майкоп: изд-во МГТУ, 2014. – 120 с.

В учебно-методическом пособии изложены актуальные вопросы по ревматоидному артриту. Определена дифференцированная диагностика с другими нозологическими формами. В нем изложена основная классификация по ревматоидному артриту.

Пособие предназначено для студентов медицинских вузов, интернов и клинических ординаторов.

За стилистику и орфографию ответственность несет автор.

© Майкоп:
МГТУ, 2014

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хронический прогрессирующий симметричный полисиновит, приводящий к постепенной деструкции суставов и сочетающийся с продукцией антител к IgG, а в ряде случаев – с характерными внесуставными поражениями. В связи с недостаточной изученностью этиологии и патогенеза, а также отсутствием специфических клинических, лабораторных и инструментальных признаков заболевания (особенно на ранних этапах) трактовка конкретного пациента именно как больного РА часто затруднена и нередко оказывается ошибочной. Последнее обстоятельство осложняет формирование точных представлений о распространенности заболевания, закономерностях его развития, клинических проявлениях и, что особенно важно, – о реакциях на терапию. Несомненно, что многие сообщения об эффективности новых методов лечения (особенно нетрадиционных) РА, не подтвержденные последующими исследованиями, в действительности были связаны с лечением больных иными заболеваниями. Диагностика этой болезни на первых этапах во многом вероятностна, и диагноз должен удовлетворять ряду критериев, среди которых наиболее признаны критерии Американской ревматологической ассоциации (см. ниже). Использование этих критериев в эпидемиологических исследованиях позволило создать основу для относительно достоверных представлений о распространенности РА и заболеваемости им.

РА – центральная проблема современной ревматологии. Это объясняется прежде всего его значительной и повсеместной распространенностью, поражением людей любого возраста, в том числе наиболее трудоспособного, тяжестью болезни, неуклонным прогрессированием и очень частой инвалидизацией. Кроме того, это заболевание является сосредоточением таких основных теоретических проблем медицины, как иммунитет и аутоиммунная патология, острое и хроническое воспаление, иммуногенетика, половой диморфизм и др. Поэтому не случайно, что успехи в изучении и особенно в терапии больных РА оказывают существенное влияние на развитие не только ревматологии, но и медицины в целом.

Распространенность заболевания весьма велика и в среднем составляет около 0,7% среди всего населения. Ежегодная заболеваемость за последние десятилетия также сохраняется на довольно высоком уровне, составляя 0,02%.

Этиология

Причины РА неизвестны, и поэтому его этиология остается несовершенной, во многом предположительной. Тем не менее существует множество фактов, которые в своей совокупности объективно характеризуют заболевание, выделяют его своеобразие и создают основу для возможного патогенетического анализа. В связи с этим все факторы и признаки, которые могут расцениваться как предрасполагающие к РА, относительно закономерно сочетающиеся с ним или влияющие на его течение, должны быть тщательно рассмотрены. Весьма вероятно, что их адекватная расшифровка окажется важным ключом к уточнению механизма развития болезни.

Первое бесспорное описание РА принадлежит Beauvais в 1801 г. В качестве главных факторов, ответственных за учащение заболеваемости в последующие годы, предполагают урбанизацию и индустриализацию общества с резким увеличением скученности населения, нарастанием контактов с новыми для него химическими веществами и ухудшением микробиологической обстановки. Понятно, что эти обстоятельства должны неизбежно привести к резкому возрастанию сенсибилизирующих влияний с реальной вероятностью развития иммунной патологии.

В пользу подобных представлений свидетельствуют наблюдения за генетически однородной этнической группой в Южной Африке. Среди представителей данной негритянской народности, живущих в деревнях, P. Beighton и соавт. (1975) обнаружили лишь одну женщину с вероятным РА, тогда как в городе РА встречался у них с такой же высокой частотой, как у белого населения. Не раз сообщалось об относительной редкости данного заболевания среди коренных жителей тропической и субтропической Африки, в то время как в США нет различий в его частоте между белыми и неграми (хотя последние болеют несколько легче). Еще одной причиной нарастания заболеваемости РА за последние два столетия может быть общий прогресс медицины, благодаря чему оказалось возможным выживание людей с врожденными дефектами иммунной системы, способствующими прямо или косвенно развитию данного заболевания.

Среди предрасполагающих факторов следует, прежде всего, указать на пол и возраст. Женщины болеют РА значительно чаще, чем мужчины (по обобщенным статистическим данным в 3-5 раз). В то же время для серопозитивных больных в возрасте от 16 до 35 лет соотношение женщин и мужчин составляет 6,8:1. С возрастом общая частота РА нарастает, но среди женщин это нарастание происходит постепенно, а среди мужчин отмечается резкий «скачок» после 60 лет. Средний возраст начала заболевания для женщин, по данным D. Mitchell и соавт. (1983), равняется 40,8 года, а для мужчин – 44,6 года.

Среди молодых мужчин РА встречается значительно реже, но с возрастом различия стираются и соотношение больных женщин и мужчин уменьшается до 1,9:1. Какой именно фактор препятствует заболеваемости молодых мужчин и способствует ей у женщин, точно не установлено, хотя наиболее вероятно, что речь идет о гормональных факторах. Об этом свидетельствуют, в частности, закономерно развивающиеся ремиссии болезни во время беременности и столь же обычные обострения после родов. Еще большее значение имеет недавно установленный факт, что прием женщинами противозачаточных гормональных средств сопровождается снижением заболеваемости РА в 2 раза [Vandenbroucke J., 1983].

Предположения о расовых различиях в заболеваемости РА не подтвердились, распространенность этого заболевания среди различных рас примерно одинакова (влияние генетических факторов мы рассматриваем ниже в специальном разделе).

Устоявшееся мнение о том, что РА является болезнью стран с умеренным климатом, также было опровергнуто. Он встречается с весьма близкой частотой в Европе, США, Канаде, Ямайке, Нигерии, Порто-Рико и на Аляске.

Не подтвердилось также предположение о возможной связи развития заболевания с особенностями питания и характером трудовой деятельности.

По данным национальной службы здравоохранения США (1966), определенное значение могут иметь некоторые социально-экономические и семейные факторы. Так, среди мужчин с более высоким уровнем образования отмечалась тенденция к меньшей частоте РА. У женщин подобная тенденция не прослеживалась. Разведенные мужчины и незамужние женщины, а также женщины старше 45 лет, не имеющие детей, болели достоверно реже. Среди мужчин с наиболее низким доходом заболевание встречалось в 2 раза чаще. Значение этих фактов, к тому же не проверявшихся специально другими исследователями, пока трудно оценить. Однако обращает внимание, что мужчины оказываются более чувствительными к факторам внешней среды, тем самым подчеркивается более стабильная роль эндогенных факторов у женщин.

Роль инфекционных факторов

В течение многих десятилетий предпринимаются безуспешные попытки найти непосредственный инфекционный возбудитель РА. В основе такого стремления на первых этапах лежала упрощенная трактовка клинической картины заболевания. Нередко наблюдающиеся острое начало, лихорадка, потливость, похудание, увеличение лимфатических узлов и иногда селезенки вызывали у врачей уверенность в инфекционной природе болезни. Определенную роль сыграло также ошибочное представление о близости РА и ревматизма, поскольку роль стрептококковой инфекции в развитии последнего была установлена полвека назад. Поэтому еще в 50-60-х годах отдельные авторы осуществляли при РА активное удаление очагов хронической стрептококковой инфекции и «профилактику» рецидивов заболевания с помощью бициллина, что оказалось неэффективным и было оставлено.

Мнению об инфекционной природе РА способствовало нередкое развитие болезни и особенно ее рецидивов после гриппа и других острых респираторных заболеваний, хотя в действительности при этом речь идет о типичной «параллергии», весьма свойственной аутоиммунным процессам. Конкретными механизмами при этом могут быть адъювантное влияние инфекционных антигенов, повышение сосудистой проницаемости с облегчением контактов аутоантигенов и аутоантител, активация комплемента и т.д.

Ряд ревматологов, подчеркивая отмечаемую в клинических условиях хронологическую связь болезни с различными инфекциями, полагали, что роль инфекции в развитии РА ведущая, но не специфическая, а сенсибилизирующая. Это нашло отражение в неправильном названии болезни – «инфекционный неспецифический артрит», использовавшемся в нашей стране более 30 лет и породившем устойчивые ошибочные представления о целесообразности его антибиотической терапии. Однако большинство исследователей стремились отыскать специфический микроорганизм, вызывающий РА.

Ряд авторов сообщали о выделении из воспаленной синовиальной оболочки при РА дифтероидоподобных микробов, относящихся к виду Proprionibacteria (ранее называвшихся Corynebacteria). Значение этих результатов подтверждалось, казалось бы, обнаружением антигенов указанных микроорганизмов в экстрактах лейкоцитов и синовиальной жидкости соответствующих больных. Адекватные

контрольные исследования (которые, к сожалению, проводятся отнюдь не всегда и в настоящее время) позволили, однако, полностью отвергнуть этиологическую роль Proprionibacteria в развитии РА. Оказалось, что эти микроорганизмы и их антигены с сопоставимой частотой обнаруживались и при других заболеваниях, являясь, по-видимому, непатогенными или условно патогенными сапрофитами.

В 70-х годах в качестве вероятного возбудителя РА рассматривалась микоплазма (Mycoplasma pneumoniae). Такая точка зрения, несомненно, поддерживалась тем, что у ряда животных (свиньи, крысы, индейки) в естественных условиях встречаются микоплазменные инфекции, сопровождающиеся острыми и хроническими артритами. В развитие данной концепции появились работы об обнаружении микоплазм в синовиальной мембране и суставном экссудате у больных РА. Последующая целенаправленная проверка этих наблюдений с использованием наиболее совершенных исследовательских методик не подтвердила их. Кроме того, было установлено, что у животных при инфекциях, вызванных микоплазмами, эти микроорганизмы выделяются из полости воспаленного сустава лишь в течение короткого времени в начале заболевания. В последующем, несмотря на развитие (прежде всего у свиней) хронического деструктивного артрита, ткани сустава остаются стерильными. Поэтому данный хронический артрит, строго говоря, не может быть назван микоплазменным.

Не подтвердилась также точка зрения J. Mannson и B. Olhagen (1974) о вероятной причинной связи РА с одним из представителей кишечной микрофлоры – Clostridium perfringens, количество которого, по наблюдениям этих исследователей, в кишечном содержимом при данном заболевании увеличивается (более 100 000 микробов на 1 г испражнений) и сопровождается усиленной продукцией альфатоксина. Эти авторы подчеркивают также, что в своих экспериментах им удавалось вызвать у свиней артрит, напоминающий ревматоидный, после предварительного увеличения количества клостридий в кишечнике этих животных. Концепция J. Mannson, однако, была отвергнута результатами проверочных исследований, обнаруживших, с одной стороны, избыточное содержание клостридий также у больных другими ревматическими заболеваниями, а с другой – отсутствие каких-либо ревматических проявлений у большинства лиц с обилием этих микробов в кишечнике.

Поскольку все попытки выделить из организма больных РА этиологически существенные живые микроорганизмы окончились неудачей, сторонники бактериального происхождения болезни предположили, что в суставных тканях больных содержатся не живые микробы (в частности, обитающие в пищеварительном тракте), а их антигены. Предполагалось, что синовиоциты и макрофаги синовиальной оболочки фагоцитируют некоторые бактериальные антигены, которые не поддаются дальнейшей деградации и поэтому длительно остаются в синовии, поддерживая тем самым хронический воспалительный процесс. Эта концепция косвенно опиралась на эксперименты с парентеральным назначением животным пептидогликанов, содержащихся в наружных мембранах микробных клеток; в результате у этих животных развивался хронический артрит с элементами деструкции суставов. Конкретная проверка этого механизма у людей позволила, однако, отвергнуть его. В биоптатах синовиальной оболочки больных РА не удалось обнаружить бактериальных антигенов даже при использовании особо чувствительного метода масс-спектрометрии, позволяющего определять миллиардные доли грамма анализируемого вещества.

Развитие вирусологии привело к возникновению множества концепций вирусного происхождения РА. Этому в определенной степени способствовали возможность воспроизведения в эксперименте вирусных артритов у животных и в еще большей мере – существование многих известных вирусных болезней человека, сопровождающихся острым и (реже) хроническим артритом.

Так, введение вируса простого герпеса в один коленный сустав кролика вызывает артрит не только данного, но и симметричного сустава, причем длительность болезни составляет несколько месяцев. Аналогичным образом, вирус краснухи при введении в коленные суставы кролика может вызвать как острый, так и хронический артрит. Примечательно, что даже после внутривенного введения кроликам этого вируса его антигены могут обнаруживаться в хондроцитах суставного хряща [London W. et al., 1970]. Следует подчеркнуть, однако, что ни клинические проявления, ни тем более морфологические признаки этих моделей вирусного артрита не обнаруживают действительного сходства с РА.

Естественно, что поражение суставов при вирусных инфекциях человека привлекало особое внимание исследователей. Существует 17 различных по структуре, свойствам и спектру патогенности вирусов, которые вызывают у людей инфекции, сопровождающиеся артритом: вирусы гепатита В, Эпштейна-Барр, натуральной оспы, ветряной оспы, простого герпеса, краснухи, кори, эпидемического паротита, ЭХО, аденовирусы и др. Еще около 40 являются возбудителем заболеваний, сопровождающихся выраженными артралгиями [Utsinger P. et al., 1985]. Большинство вирусных артритов острые и заканчиваются в течение первых 3-5 нед, но в отдельных случаях они протекают хронически. Наиболее часто поражаются коленные, лучезапястные, голеностопные, проксимальные межфаланговые (рук) и пястно-фаланговые суставы, причем нередко – симметрично. У женщин вирусные артриты встречаются чаще, чем у мужчин, а у взрослых – относительно чаще, чем у детей.

Особое внимание привлекают вирусные заболевания, сочетающиеся с артритами и такими иммунопатологическими механизмами, которые могут иметь общее значение для развития суставной воспалительной патологии. Наиболее существенными в этом отношении представляются следующие три патогенетических механизма.

А. Иммунокомплексный механизм развития вирусного артрита, наиболее доказанный для острого или подострого полиартрита, весьма часто наблюдаемого в продромальном (преджелтушном) периоде гепатита В. При этом в крови действительно удается обнаружить циркулирующие иммунные комплексы типичного состава – в них входят поверхностный антиген гепатита В (так называемый австралийский антиген – HBsAg), антитело к нему и компоненты комплемента. В синовиальной оболочке воспаленного сустава методом иммунофлюоресценции определялись отложения HBsAg. Иногда у больных гепатитом В имеются, помимо артрита, и другие клинические проявления, считающиеся характерными для иммунокомплексной патологии, – кожные сыпи (чаще зудящие, типа крапивницы), васкулит, нефрит, миозит.

Существует всего лишь единственное наблюдение достоверного РА, развившегося непосредственно после синовита, оказавшегося проявлением гепатита В [Morris E., Stevens M., 1978]. Наиболее вероятно, что речь в этом наблюдении идет о случай-

ном сочетании двух часто встречающихся различных болезней. Анализ циркулирующих иммунных комплексов при РА не позволил обнаружить в них каких-либо вирусных компонентов. Поэтому, хотя иммунные комплексы имеют значение в патогенезе РА, нет оснований полагать, что у этих больных образование комплексов связано с вирусной инфекцией.

Б. Непосредственное артротропное влияние вируса считается наиболее очевидным при краснухе. Прямое воздействие возбудителя с возможностью его выделения из воспаленного сустава с достаточным основанием показано при наиболее типичном для краснухи остром артрите. Частота последнего при данном заболевании весьма высокая: во время крупной эпидемии в США и Англии в 1940 г. она составляла 30% (!) у взрослых и детей. Артрит встречается преимущественно у женщин и длится обычно несколько дней, реже 3-4 недели Число пораженных суставов невелико (чаще 2-4), характерно симметричное вовлечение в процесс суставов кистей рук, коленных и голеностопных.

После введения в практику в 1969 г. живой ослабленной вакцины для профилактики краснухи стало очевидным, что после вакцинации нередко развиваются артриты, неотличимые от таковых при обычной краснухе, а частота артралгий у женщин превышает 40%.

Для ревматологии особое значение имеет факт сравнительно редкого, но тем не менее бесспорно доказанного развития у больных краснухой и после вакцинирования хронического артрита, который может длиться годами. Прямое артротропное влияние вируса при этих вариантах воспаления суставов гораздо менее вероятно. Более обоснованно полагать, что в этих случаях воспалительный процесс является результатом иммунных клеточных реакций, возможно, за счет длительного сохранения вируса в лимфоцитах [Chantler J. et al., 1982]. Действительно, D. Ford и A. Tingle (1980) показали, что лимфоциты больных с хроническим поствакцинальным артритом отвечают на воздействие вируса краснухи повышенной пролиферативной реакцией. Гуморальных иммунных нарушений у подобных больных не обнаруживалось. Интересно наблюдение P. Utsinger (1979), который обнаружил у двух больных с хроническим артритом после вакцинации ослабленным вирусом краснухи необычные свойства лимфоцитов, выделенных из синовиальных биоптатов. Эти лимфоциты не проявляли какой-либо токсичности по отношению как к культурам клеток, зараженных вирусом краснухи, так и к нескольким линиям культур синовиальных клеток. В то же время лимфоциты каждого из этих больных давали четкий токсический эффект на собственные синовиоциты и на синовиоциты второго пациента. В связи с этим автор высказывает вполне обоснованное предположение об образовании в синовиальных клетках под влиянием вируса краснухи неоантигена, который вызывает клеточную иммунную реакцию, приводящую к развитию хронического артрита.

Несмотря на некоторую клиническую близость хронического артрита при краснухе и РА (длительное течение, рецидивирование, преимущественная заболеваемость женщин, симметричность поражения, частое вовлечение в процесс проксимальных межфаланговых суставов, лечебный эффект преднизолона и НПВП) и неоднократные попытки этиологически связать эти заболевания, в настоящее время нет оснований считать, что РА вызывается вирусом краснухи.

В литературе имеется всего 2 наблюдения, в которых артрит у больных краснухой завершился развитием достоверного РА [Martenis T. et al., 1968; McCormick H. et al., 1978]. В подобных случаях речь может идти скорее о случайном сочетании двух частых заболеваний либо о предрасполагающем влиянии вирусного артрита на проявления РА (повышение сосудистой проницаемости в тканях сустава и т.д.).

Отдельные авторы отмечают несколько более частое повышение уровня антител к вирусу краснухи у больных РА по сравнению с другими ревматическими заболеваниями [Deinard A. et al., 1974], но многочисленные проверочные исследования опровергли этот факт [Hart H., Marmion B., 1977, и др.].

A. Grayzel и C. Beck (1970) отметили повышенную резистентность ревматоидных синовиоцитов к воздействию вируса краснухи и полагали, что это может отражать наличие предшествующей инфекции данным вирусом. Впоследствии, однако, было показано, что этот феномен скорее вызван повышенной секрецией гиалуроновой кислоты, которая блокирует контакт вирусов с синовиоцитами и тем самым, естественно, увеличивает их резистентность [Patterson R. et al., 1975]. В то же время вирус краснухи как таковой, несмотря на применение совершенных методик, никогда не удавалось обнаружить в синовиальных клетках при РА [Nowal M., Marmion B., 1976]. Антитела к вирусу краснухи также не обнаруживались ни в криопреципитатах из суставного экссудата, ни в элюатах синовиальной оболочки при РА [Zvaifler N., 1973; Cremer N. et al., 1974; Hart H., Marmion B., 1977]. Лишь однократно H. Chattopadhyay и соавт. (1979) обнаружили в ревматоидной синовиальной мембране плазматические клетки, секретирующие антитела к вирусу краснухи, но эти результаты более не воспроизводились.

Таким образом, накопленный материал позволяет отклонить предположение о закономерном участии вируса краснухи в развитии РА. В то же время следует иметь в виду, что этот вирус способен вызывать хронические синовиты, которые могут неправильно трактоваться как РА. Интересно, что такие артриты, верифицированные выделением живого вируса из синовиального экссудата и обнаружением соответствующих антигенов в 'синовиальной мембране, встречались также у лиц, не имевших в прошлом клинических проявлений краснухи [Grahame R. et al., 1983].

В. Вирусное индуцирование аутоиммунной патологии. Этот вариант патогенного влияния в представлении ряда исследователей связывается с влиянием вируса Эпштейна-Барр, который за последние годы часто выступает как один из вероятных этиологических факторов РА. Этот вирус, являющийся возбудителем лимфомы Беркитта, одного из вариантов рака носоглотки и инфекционного мононуклеоза, широко распространен в человеческой популяции. Не менее чем у 80% практически здоровых людей имеются серологические признаки инфицирования этим вирусом.

Уникальной особенностью вируса Эпштейна-Барр является его способность неспецифически (т.е. без участия антигена) стимулировать человеческие В-клетки к пролиферации и активной продукции тех иммуноглобулинов, выработка которых для данных клеток генетически детерминирована. Все В-лимфоциты человека имеют на своей поверхности рецепторы для вируса Эпштейна-Барр, и поэтому после контакта с ним возникают многочисленные клоны активированных В-

лимфоцитов, секретирующих различные (но специфические для данного конкретного клона) антитела и аутоантитела. В этом смысле вирус Эпштейна-Барр должен рассматриваться как поликлональный активатор В-клеток. После инфицирования человека, которое в большинстве случаев клинически бессимптомно, вирус Эпштейна-Барр остается в В-клетках в латентном состоянии, но сохраняет способность к последующему активированию. Конкретные проявления такого относительно скрытого вирусоносительства могут иметь разную степень выраженности.

Так, при малой активности вируса он не размножается, В-клетка остается жизнеспособной, инфекционные частицы из нее не выделяются. Однако и при этом под влиянием вирусного генома в инфицированной В-клетке вырабатываются антигены, к которым человеческий организм продуцирует антитела. Один из основных антигенов такого типа образуется в ядре В-клетки и носит международное название EBNA (Ebstein-Barr nuclear antigen). Он обнаружен во всех клетках, содержащих геном вируса Эпштейна-Барр, и при отсутствии активации этого вируса служит единственным проявлением инфицированности им.

При начальной степени активации вируса (но до его явной репликации) в клетках возникают еще три индуцированных вирусным геномом антигена, один из которых в основном связан с ядром, второй – с цитоплазмой и третий – с клеточной мембраной. Эти три антигена объединяются понятием «ранний антигенный комплекс» – EAC [early antigen complex). Очевидная активация вируса Эпштейна-Барр, проявляющаяся репликацией его ДНК и образованием новых инфекционных частиц, сопровождается возникновением в клетке позднего антигенного комплекса. Важнейшей составной частью этого комплекса служат компоненты капсида (белковой оболочки вирусной ДНК) – вирусный капсидный антиген (VCA).

Клинические проявления инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, подтверждают представления об активировании этим вирусом В-клеток. В крови обнаруживают многочисленные аутоантитела и иммунные комплексы, содержащие иммуноглобулины и компоненты вируса. Типичные для этого заболевания «моноцитоидные клетки», или «лимфомоноциты», представляют собой в действительности активированные Т-лимфоциты, функция которых заключается в уничтожении инфицированных вирусом В-лимфоцитов. В то же время, несмотря на частоту артралгий (до 10%), артрит при инфекционном мононуклеозе встречается очень редко. До настоящего времени при этом заболевании описано не более 15 случаев истинного артрита. Последний протекает сравнительно остро и заканчивается в течение первого месяца, чаще бывает симметричным, поражает в основном коленные, лучезапястные, пястно-фаланговые и проксимальные межфаланговые суставы. В синовиальной жидкости у нескольких больных преобладали моноциты и лимфоциты. РФ ни у одного больного не обнаруживался. Кроме того, описана всего лишь одна больная хроническим серонегативным симметричным полиартритом с небольшими эрозивными изменениями, у которой обнаружены высокие титры антител к антигенам вируса Эпштейна-Барр (EBNA, EAC и VCA).

Таким образом, анализ течения вирусной инфекции у человека не дает оснований считать, что вирус Эпштейна-Барр обладает очевидными артритогенными свойствами, поскольку развитие артрита при этой часто встречающейся инфекции

является не закономерностью, а редким исключением. Данное обстоятельство не позволят считать вирус единственной причиной рассмотренного артрита.

Представления о возможной связи РА с вирусом Эпштейна-Барр базируются прежде всего на данных M. Alspaugh и E. Tan 1975, 1976). Эти авторы отметили, что в сыворотке крови больных А часто обнаруживается преципитирующее антитело, реагирующее антигеном из экстракта культуры ткани только тех человеческих лимфоцитов, которые под влиянием вируса Эпштейна-Барр трансформировались в постоянно пролиферирующую самоподдерживающуюся клеточную линию (существует несколько подобных стандартных линий, широко применяющихся в различных странах, – Raji, EB3 и особенно Wil3),. Этот антиген отличается от ранее описанного EBNA, хотя локализуется также в ядрах В-клеток, зараженных вирусом. Считается, что он представляет собой белок, синтез которого кодируется или регулируется геномом вируса Эпштейна-Барр. Этот антиген получил название RANA (аббревиатура от англ. rheumatoid arthritis associated nuclear antigen, т. е. ядерный антиген, сочетающийся с РА). Строго говоря, такое название неточно, поскольку с РА сочетается не RANA, а антитела к нему.

Более частое по сравнению с контролем обнаружение антител к RANA при РА не может считаться доказательством участия вируса Эпштейна-Барр в развитии этой болезни. Дело в том, что как при заболеваниях, определенно вызванных данным вирусом, так и при РА, не обнаруживается параллелизма между антителами к RANA и к бесспорно вирусным антигенам (прежде всего к VCA), являющимся единственным достоверным доказательством перенесенной инфекции. Отсюда следует естественный вывод о том, что RANA – не прямой результат вирусной инфекции [Venables P. et al., 1981], а скорее частый, но не обязательный сопутствующий белок, который может продуцироваться и при иных патологических процессах.

Против особой роли вируса Эпштейна-Барр в этиологии РА еще более определенно свидетельствуют другие данные. Так, при использовании собственно вирусных антигенов (EBNA, EAC и VCA) оказывается, что приблизительно равное количество больных РА и здоровых людей (до 20%) ранее не были инфицированы. Это по меньшей мере означает необязательность связи болезни с вирусом. Титры соответствующих антител у больных и здоровых также были одинаковыми или различались нерезко. Особенно важно, что и у больных в начальном периоде РА, с длительностью болезни до 6 нед, когда можно было бы ожидать наиболее четких серологических признаков перенесенной инфекции, уровень этих антител оказался таким же, как у здоровых [Silverman S., Schumacher H., 1981].

Приведенные данные делают весьма сомнительным прямое причинное значение вируса Эпштейна-Барр для развития РА. В то же время удалось установить, что некоторые косвенные признаки этой вирусной инфекции, по-видимому, отражают не ее этиологическую роль в развитии РА, а свойственный данному заболеванию исходный дефект в клеточных иммунных реакциях. Оказалось, что Т-клетки больных РА, обладая практически нормальной функцией по всем основным показателям клеточного иммунитета (в том числе и антивирусного), имеют уникальный избирательный дефект – у них существенно нарушена способность регулировать реакцию В-клеток именно на вирус Эпштейна-Барр. В норме и при других ревматических заболеваниях (в частности, у больных спондилоартритами и СКВ) Т-клетки активно тормозят ин-

дуцированый данным вирусом синтез В-клетками иммуноглобулинов и бластную трансформацию и пролиферацию В-клеток. При РА эта способность Т-клеток резко снижена [Tosato G. et al., 1981; Hasler P. et al., 1983], что может быть связано с меньшей продукцией ими интерферона именно на рассматриваемый вирус, а также с меньшей активностью естественных киллеров по отношению к нему [Bluestein H., 1985]. Интересно, что если из зараженной вирусом Эпштейна-Барр культуры лимфоцитов больных РА удалить Т-лимфоциты пациента и заменить их Т-лимфоцитами здоровых, то реакция В-лимфоцитов на вирус приближается к нормальной [Depper J. et al., 1981; Stierle H. et al., 1983].

Таким образом, отмечаемая рядом авторов активность вируса Эпштейна-Барр у больных РА может рассматриваться не как причина этой болезни, а как следствие присущего больным с данным заболеванием избирательного дефекта Т-лимфоцитов. Действительная структура и сущность данного дефекта не выяснены. Неизвестно, в частности, является ли он приобретенным или генетически обусловленным, первичным или отражающим нарушения в других биологических системах и т.д. Своеобразно, что аналогичный дефект Т-лимфоцитов среди больных другими заболеваниями обнаружен только при рассеянном склерозе – заболевании, которое клинически не имеет ничего общего с РА, но, возможно, также представляет собой хроническое, преимущественно органоспецифическое, аутоиммунное заболевание с явной патологией клеточного иммунитета.

Некоторые авторы полагают, что, поскольку вирус Эпштейна-Барр является поликлональным активатором В-клеток, он стимулирует выработку В-клетками антител и аутоантител, вызванных при РА иными антигенами. Это может быть одной из причин хронизации заболевания. Данное предположение, представляющееся теоретически вполне логичным, остается пока гипотетическим.

Таким образом, клинико-патогенетический анализ вирусных артритов и многолетнее наблюдение за их динамикой не позволили установить этиологическую связь соответствующих вирусов с развитием РА. Безуспешными оказались также тщательные вирусологические исследования у больных РА. Принципиальное значение в этом отношении имели отрицательные результаты опытов по «заражению» животных экстрактами тканей больных РА, хотя некоторые авторы пытались объяснить эту неудачу тем, что вызывающий болезнь вирус может быть патогенным только для человека. Эти сомнения были отвергнуты уникальными исследованиями по введению ревматоидной синовиальной жидкости в суставы людям [Levinsky W., Lansbury J., 1951]. Еще далее в этом отношении пошли авторы, которые имплантировали людям ткань ревматоидных узелков и переливали плазму больных, богатую РФ, а также плазму в сочетании с лейкоцитами [Harris J., Vaughan J., 1961]. Никакой патологии у реципиентов не возникло.

С помощью вирусологического исследования, включающего разносторонние методы анализа (электронная микроскопия, осаждение по градиенту плотности, культура ткани, анализ цитопатических эффектов, введение радиоактивной метки в предшественники нуклеиновых кислот, биохимический анализ суставных тканей на содержание характерных для вирусов последовательностей нуклеиновых кислот и др.), в тканях больных РА не обнаружено каких-либо следов вирусов, в том числе и привлекавших особое внимание медленных, латентных вирусов [Middleton P., Highton P., 1975; Nowal M., Marmion B., 1976, и др.].

Не увенчались успехом и попытки таких косвенных доказательств участия вирусов в развитии РА, как ссылки на более высокий уровень интерферона в синовиальной жидкости и клеточных культурах больных этим заболеванием и на нарастание в ревматоидных синовиальных клетках активности фермента ДНК-полимеразы (предполагалось, что последнее может косвенно указывать на репликацию вирусов). Строго проведенные уточняющие исследования позволили заключить, что эти факты наиболее обоснованно могут быть связаны с более высоким содержанием в синовиальном воспалительном экссудате лейкоцитов (нейтрофилов и стимулированных лимфоцитов) и нуклеиновых кислот [Nowal M. et al., 1975]. Истинные вирусные полимеразы нуклеиновых кислот у больных РА не были обнаружены [Nowal M. et al., 1975, 1976; Spruance S. et al., 1975].

Участию вирусов в развитии РА в определенной степени противоречит также отмеченная у больных этим заболеванием in vitro сниженная иммунологическая реактивность лимфоцитов на вирусные антигены [Wolf R., 1978; Chattopadhyay H. et al., 1979].

Патогенез

Открытие в 1948 г. РФ, оказавшегося аутоантителом к собственному IgG, послужило краеугольным камнем для представления о РА как об аутоиммунном заболевании. В последующем этой концепции способствовало установление определенной клинической близости и «перекрестных» синдромов данной болезни и других заболеваний, также отнесенных к диффузным болезням соединительной ткани, при которых (особенно у СКВ) аутоиммунная патология представлялась наиболее очевидной.

В настоящее время существенное и, по-видимому, ведущее значение иммунных расстройств в развитии РА не вызывает сомнений, хотя удельный вес собственно аутоиммунных нарушений оценивается по-разному. Представления о решающей роли иммунопатологии базируются на следующих источниках:

Частные клинические проявления болезни и ее реакции на иммунотропную терапию.

Экспериментальные (созданные искусственно и спонтанные) модели хронического артрита.

Иммуногенетическая характеристика больных РА.

Анализ конкретных показателей и общих закономерностей функционирования иммунокомпетентной системы при РА.

Патология гуморального звена иммунной системы очень демонстративна при анализе экссудата из воспаленных суставов, т. е. из основных очагов локализации ревматоидного процесса.

Прежде всего обращает внимание нарастание уровня иммуноглобулинов разных классов в воспалительной синовиальной жидкости. Этот уровень, как правило, более высок, чем в сыворотке крови соответствующих больных, свидетельствуя тем самым о местной продукции антител. Данному наблюдению полностью соответствует также значительное повышение в синовиальной мембране пораженных суставов количества плазматических клеток – основных продуцентов иммуноглобулинов. Часть общего количества иммуноглобулинов (прежде всего IgM)

обладает свойствами РФ, причем содержание последнего в синовиальной жидкости также выше, чем в сыворотке крови.

Целенаправленные наблюдения показали, что повышенная продукция иммуноглобулинов, и в том числе РФ, представляет собой лишь один из этапов иммунного процесса. Было установлено, что фагоцитированные включения, обнаруженные в нейтрофилах синовиальной жидкости у больных серопозитивным РА, содержат IgG, антитела к нему (т.е. РФ) и компоненты комплемента. Отсюда возникла одна из основных современных концепций патогенеза РА. Согласно этой концепции, плазмоциты синовиальной мембраны в ответ на невыясненный антигенный стимул вырабатывают IgG, по отношению к которому другие популяции плазмоцитов продуцируют аутоантитело – РФ. При взаимодействии IgG и РФ образуются иммунные комплексы (IgG-РФ), которые способны вызвать по крайней мере 2 типа патологических реакций.

Во-первых, иммунные комплексы активируют комплемент, различные компоненты которого по отдельности или в комплексах в свою очередь активируют кининовую, свертывающую и фибринолитическую системы, способствуют хемотаксису нейтрофилов и моноцитов, повреждают клеточные мембраны, приводя в итоге к синовиту.

Во-вторых, иммунные комплексы активно фагоцитируются привлеченными в суставную полость нейтрофилами. В процессе фагоцитоза вырабатываются ферменты, расщепляющие компоненты биологических структур, простагландины и другие низкомолекулярные медиаторы воспаления, а также токсичные радикалы кислорода. Все названные продукты фагоцитоза при их достаточно высоком уровне способны вызвать острый синовит. Реальность всех перечисленных процессов подтверждается конкретными результатами анализа биоптатов синовиальной мембраны и состава ревматоидной синовиальной жидкости. Так, непосредственно в плазматических клетках из биопсированной синовиальной оболочки больных серопозитивным РА закономерно обнаруживают как IgG, так и РФ, что доказывает их местную продукцию. В синовиальном экссудате находят результат их взаимодействия – иммунные комплексы, состоящие из IgG и РФ, способные связывать первый компонент комплемента, а именно – C1q. В этом же экссудате часто снижена общая активность комплемента (что свидетельствует о его повышенном потреблении в суставной полости) и, что еще более убедительно, – определяются продукты расщепления отдельных компонентов комплемента, относящихся как к его классическому, так и к альтернативному пути. Наконец, в синовиальном экссудате были обнаружены многочисленные непосредственные «повреждающие» факторы, которые могут генерироваться в процессе фагоцитоза и реакции антиген-антитело: разнообразные низкомолекулярные медиаторы воспаления (в частности, простагландины), деструктивные лизосомные ферменты и т.д.

В качестве одного из доказательств роли гуморальных иммунных нарушений в патогенезе РА часто приводится наблюдаемый у ряда больных лечебный эффект плазмафереза и гемосорбции. Этот аргумент является весьма серьезным, но, однако, не бесспорным. Терапевтическое влияние этих мероприятий, действительно, наиболее обоснованно можно связать с удалением из крови патогенных гуморальных факторов, но эти факторы могут не иметь ничего общего с антителами и циркулирующими иммунными комплексами. Данное соображение подкрепляется от-

сутствием прямого параллелизма между выраженностью лечебного действия плазмафереза или гемосорбции и динамикой показателей гуморального иммунитета в крови соответствующих больных (не говоря уже о том, что плазмаферез и гемосорбция нередко не приводят к клиническому улучшению, а в ряде случаев вызывают ухудшение).

Значение нарушений клеточного иммунитета в патогенезе РА представляется особенно существенным и, возможно, решающим для развития болезни. Это положение подкрепляется значительным фактическим материалом – экспериментальным, собственно клинико-иммунологическим (включая анализ функции иммунокомпетентных клеток) и гистоморфологическим. Ниже суммируются его основные доказательства.

При адъювантном и коллагеновом хронических артритах крыс заболевание может быть пассивно передано здоровому животному от заболевшего путем введения лимфоцитов. Удаление лимфоцитов из грудного протока крысы с адъювантным артритом прекращает дальнейшее развитие заболевания. Модель хронического артрита, вызываемого у цыплят с помощью бычьего глобулина и адъюванта Фрейнда (взвесь убитых микобактерий туберкулеза в минеральном воске), прямо указывает на большую роль клеточных иммунных реакций по сравнению с гуморальным. Оказалось, что после удаления у новорожденных цыплят сумки Фабрициуса, ответственной у птиц за гуморальный иммунитет, артрит вызывается без каких-либо затруднений. В то же время удаление у новорожденных цыплят вилочковой железы, определяющей клеточные иммунные реакции, делает развитие артрита невозможным.

Клинические наблюдения также подкрепляют мнение о преобладающем значении именно клеточных иммунных реакций. У лиц с врожденной гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией (т.е. с резким угнетением гуморального звена иммунитета) описывался хронический артрит, весьма близкий ревматоидному или истинный ревматоидный [Barnett E. et al., 1970; Grayzel A. et al., 1977; Chattopadhyay C. et al., 1980]. Таким образом, даже практически полное отсутствие гуморальных иммунных реакций не препятствует развитию РА. Напротив, только частичное снижение функции клеточного звена иммунной системы существенно влияет на проявления болезни. Так, удаление лимфоцитов из организма больных РА путем дренажа грудного лимфатического протока или лимфоцитафереза либо подавление функции иммунокомпетентных клеток с помощью массивного гамма-облучения лимфоидной ткани приводило к заметному клинико-лабораторному улучшению даже в случаях, рефрактерных к любой иной терапии. В то же время обратное введение больному его собственных лимфоцитов, полученных в результате дренажа грудного протока и меченных радиоактивной меткой, вызывает временное обострение синовита. При этом происходит нарастание уровня радиоактивности в области суставов, что свидетельствует о поступлении аутологичных лимфоцитов именно в очаги воспаления, которое при этом усиливается.

Роль основных клеток иммунного ответа – лимфоцитов и моноцитов – подчеркивается обнаружением в синовиальном экссудате биологически активных веществ, свидетельствующих об активации этих клеток (соответственно лимфокинов и монокинов). В синовиальной жидкости из воспаленных суставов при РА находят

такие лимфокины, как MIF (фактор, тормозящий миграцию макрофагов), интерлейкин-2, фактор роста В-клеток и γ-интерферон, а также монокины – интерлейкин-1 и фактор, стимулирующий выделение активатора плазминогена синовиальными фибробластами.

Для более полного представления о роли клеточных иммунных реакций, так же как и о роли их взаимодействия с гуморальным звеном иммунитета, важно проанализировать клеточный состав синовиальной мембраны у больных РА, чему посвящен следующий раздел.

Патогенетический анализ синовиальной клеточной реакции при ревматоидном воспалении. Современные методы исследования позволили показать принципиальную гетерогенность синовиальных покровных клеток у больных РА. R. Silver и N. Zvaifler (1985) выделяют среди них 3 различных клеточных популяции. Первая – это клетки, имеющие отчетливые признаки моноцитов, включая способность к фагоцитозу и характерный антигенный состав. На их поверхности выражены антигены типа 1а (DR). Ко второй популяции относятся так называемые дендритные (отростчатые) клетки, которые в отличие от других воспалительных заболеваний суставов чаще всего встречаются именно при РА и которым в патогенезе этой болезни придается большое значение. На их поверхности имеется особенно большое количество антигенов DR, но отсутствуют Р.; рецепторы и антигены, характерные для фибробластов, моноцитов, Т и В-лимфоцитов. Третий тип клеток имеет на поверхности антигены, свойственные фибробластам; DR и антигены, присущие моноцитам, отсутствуют. Эти клетки обладают фагоцитарной способностью и легко пролиферируют.

Ревматоидному синовиту свойственны пролиферация рассмотренных синовиальных клеток и клеточная инфильтрация более глубоких слоев. Характер этой инфильтрации во многом определяется стадией болезни. При длительном течении преобладают лимфоциты, макрофаги и плазматические клетки, нередко обнаруживаются лимфоидные фолликулы с зародышевыми центрами (аналогичные таковым в лимфатических узлах). В наиболее выраженных случаях синовиальная мембрана уподобляется эктопическому лимфоидному органу [Ziff M., 1974], что является еще одним доказательством выраженности иммунных процессов в суставе при РА. В то же время на самой ранней стадии болезни (в течение первого месяца) отмечается лишь скромная инфильтрация лимфоцитами, которые количественно явно преобладают над плазматическими клетками. При электронной микроскопии удается наблюдать выход лимфоцитов из венул, эндотелий которых имеет признаки повреждения.

При изучении субпопуляций лимфоцитов в воспаленном суставе обнаружено, что в лимфоидном инфильтрате синовиальной мембраны от 70 до 95% составляют Т-лимфоциты. Среди мононуклеаров они преобладают также в синовиальной жидкости, где их оказывается больше, чем в периферической крови. В-лимфоциты составляют явное меньшинство (интересно, что в ряде сообщений их процент значительно завышался за счет методических «ловушек» – благодаря неспецифическому связыванию с РФ и циркулирующими иммунными комплексами другие клетки оценивались как В-лимфо-циты). В синовиальной жидкости обнаруживали также так называемые нулевые лимфоидные клетки, не имеющие характерных признаков Т- и В-лим-фоцитов, т.е. ни рецепторов к бараньим эритроцитам, ни поверхностных иммуноглобулинов. Полагают, что к ним могут отно-

ситься как лимфоциты, вызывающие антителозависимую цитотоксичность, так и естественные киллеры, осуществляющие неспецифическую цитотоксичность.

Среди Т-лимфоцитов в синовиальной мембране преобладают хелперы, их отношение к супрессорам достигает 14:1 (в норме 2:1). В то же время в синовиальной жидкости преобладание хелперов незначительное.

Содержание макрофагов в ревматоидной синовии составляет от 5 до 15%, причем они часто находятся в тесном контакте с Т-лимфоцитами и плазмобластами.

Особое внимание среди клеток подпокровного инфильтрата привлекают дендритные клетки, которые обнаруживают и в составе синовиальных покровных клеток.

Несмотря на обилие доказательств иммунных и аутоиммунныгх механизмов в патогенезе РА, остаются неизвестными первичные антигены, «запускающие» эти механизмы. Многолетние целенаправленные исследования при данном заболевании не обнаружили в тканях суставов или в синовиальной жидкости закономерно встречающихся инфекционных антигенов (вирусных, бактериальных, микоплазменных или грибковых). Не удалось установить также наличие не свойственных нормальным суставным тканям неоантигенов. При введении кроликам синовиальных клеток от больных РА и от лиц контрольной группы полученные антисыворотки не отличались по своей специфичности [Smith C. et al,, 1979].

В связи с этим высказывались предположения о пусковом значении аутоантигенов – прежде всего IgG (поскольку именно к нему вырабатывается такое относительно специфическое аутоантитело, как РФ) и коллагена в связи с тем, что этот белок может быть аутоантигеном при развитии экспериментального артрита. Однако РФ вырабатывается не к нативному, а к несколько измененному структурно IgG. Причина этих изменений неизвестна. Существует мнение, что речь идет об IgG, являющемся антителом к гипотетическому первичному антигену, в процессе соединения с которым структура молекулы IgG несколько меняется и тем самым приобретает аутоантигенные свойства. Вопрос о причине аутоиммунного процесса, таким образом, не решается, а лишь переносится в другую плоскость. Что касается роли коллагена в аутоиммунизации, то она выглядит недостаточно убедительной, так как соответствующие аутоантитела у больных РА обнаруживаются редко и в отличие от РФ не могут считаться закономерным признаком болезни (хотя, возможно, позволят выделить ее особый иммунологический вариант).

Мы полагаем, что причины аутоиммунных расстройств при РА по крайней мере отчасти лежат в изменении свойств иммунокомпетентных клеток. Последовательность нарушений при этом представляется следующим образом.

Как справедливо подчеркивает N. Zvaifler (1985), суставы являются поверхностными структурами и в связи с этим часто подвергаются небольшим травмам, приводящим к незначительно выраженным воспалительным изменениям с вероятным поступлением в суставную полость компонентов плазмы и реакцией на них синовиальных клеток. Привлекает также внимание, что значительная часть покровных синовиальных клеток (синовиоциты А) являются активными фагоцитами и поэтому способны захватывать инфекционный или любой иной антигенный (либо аутоантигенный) материал, циркулирующий в крови, протекающей через синови-

альную мембрану. Эти клетки имеют костномозговое происхождение, и их убыль восполняется за счет предшественников моноцитов, поступающих из костного мозга. Тем самым последние могут принести с собой в полость сустава вещества антигенной природы, фагоцитированные на значительном расстоянии от этого сустава. Кроме того, следует иметь в виду, что макромолекулы фиброзного и гиалинового хряща способны задерживать белковые вещества, в частности иммуноглобулины и комплексы антиген-антитело, фиксируя их тем самым в тканях сустава.

Таким образом, сустав можно рассматривать как структуру, которая по своему анатомическому положению и биологическим особенностям облегчает повторяющуюся фиксацию антигенного материала и тем самым может расцениваться как потенциальный очаг местной антигенной стимуляции. В соответствии с этим естественно, ответная иммунная реакция сначала также оказывается преимущественно местной.

Нам представляется, что сам факт развития этой реакции на слабые антигены и аутоантигены определяется не столько их конкретной или тем более специфической природой, сколько особенностями клеток иммунокомпетентной системы у больных РА. Такой подход позволяет объяснить развитие РА приблизительно у 0,5% человеческой популяции, несмотря на неизбежность антигенной стимуляции суставов практически у всех людей. Вероятно, у лиц, заболевших этой болезнью, ослаблена супрессорная функция именной системы, вследствие чего лимфоидные клетки отвечают иммунной реакцией на слабые антигены и, что гораздо важнее, – на собственные белковые компоненты (фибрин, продукты тканевого катаболизма при клинически несущественном воспалении и т.д.). Первичное антигенное воздействие, таким образом, может быть неспецифическим. Сниженная иммунологическая толерантность к собственным тканям способна оказаться причиной того, что к антителам класса IgG (в частности, выработанным в суставных тканях по отношению к находящимся в полости сустава антигенам) продуцируется «антитело к антителу», т.е. РФ. Нельзя исключить также, что в постоянно подвергающихся антигенным воздействиям и потому активно пролиферирующих лимфоидных клетках синовиальной мембраны нарастает частота мутаций, в результате чего возможно появление клонов этих клеток с несколько иным генотипом и большей автономизацией от регулирующих влияний организма. В связи с различием в генотипе такие клоны клеток могли бы воспринимать нормальные ткани сустава как «не свое» и развивать против них иммунный ответ. Данный вариант также допускает неспецифичность первичного антигенного влияния, так как измененные клоны лимфоидных клеток могут быть стимулированы по крайней мере несколькими аутоантигенами (или одним из нескольких возможных).

Таким образом, каждый из рассмотренных вариантов предполагает в качестве начального этапа РА происходящую на территории сустава иммунную реакцию лимфоидных клеток на экзогенные или эндогенные антигены, находящиеся в суставных тканях. Разница заключается в том, что в первом случае предполагается реакция нормальных иммунокомпетентных клеток на чужеродные или изменившиеся собственные антигены, а во втором – реакция изменившихся (вследствие мутаций) иммунокомпетентных клеток на нормальные аутоантигены. Очевидно, что чем дольше задерживается антиген в суставной полости (повторное поступление, недостаточная деградация или всасывание), тем легче развитие местной иммунной реакции. Следует так-

же иметь в виду, что некоторые антигены могут возникать вне всякой связи с суставами, но затем вследствие своей артротропности поступают в суставные ткани и задерживаются в них. Примером таких средств могут служить пептидогликаны при экспериментальных артритах, вызываемых введением адъюванта Фрейнда и антигенов стрептококковых клеточных стенок соответственно подкожно и внутрибрюшинно.

В свете изложенного возможно допустить, что специфического пускового антигена при РА в действительности не существует, а различным экзогенным или аутологичным антигенам, имеющим доступ к суставным тканям, принадлежит роль неспецифических факторов естественного отбора, которые приводят к развитию РА лишь постольку, поскольку «отбирают» среди популяции лиц, способных ответить на эти антигены относительно специфической последовательностью иммунных реакций, приводящих к клинической картине болезни. Весьма вероятно, что такие особенности реагирования обусловлены генетически, чему соответствует большая частота HLA-DR4 у серопозитивных больных.

Последовательные этапы иммунной реакции на антигенное воздействие (независимо от признания специфичности или неспецифичности первичного антигена) представляются следующими: антиген обрабатывается дендритными клетками и макрофагами, которые затем передают его В-лимфоцитам и Т-хел-перам, в результате содружественной реакции которых В-лимфоциты и созревающие из них плазмоциты вырабатывают к этому антигену антитела класса IgG.

По мнению некоторых авторов, первыми антиген воспринимают и обрабатывают дендритные клетки, от которых он передается макрофагам, и лишь от них – лимфоцитам.

Следующим этапом патогенеза почти единодушно признается выработка РФ, т.е. антител к IgG. Эти антитела относятся к различным классам иммуноглобулинов, но прежде всего – к IgM.

Причины выработки аутоантител к собственному IgG неясны. Некоторые авторы полагают, что к этому приводит нарушение пространственной структуры молекулы IgG при его взаимодействии с антигеном, в связи с чем молекула воспринимается иммунокомпетентными клетками как чужеродная. Против этого предположения, однако, свидетельствует факт существования десятков заболеваний, при которых длительно вырабатываются и взаимодействуют с антигеном антитела класса IgG, но РФ не вырабатывается или представляет собой большую редкость. По-видимому, более реально предположить, что причиной продукции РФ является известная автономизированность иммунокомпетентных клеток, которые могут воспринимать собственный IgG как «не свое» и вырабатывать к нему антитела. Эта точка зрения подкрепляется наблюдениями о наличии РФ у больных РА за несколько лет до появления первых признаков заболевания.

Взаимодействие РФ и IgG приводит к образованию иммунных комплексов, которые «запускают» два следующих параллельно протекающих патогенетических звена, каждое из которых способно привести к развитию синовита: активацию комплемента с реализацией его противоспалительных и цитотоксических свойств и фагоцитоз этих комплексов нейтрофилами и макрофагами. В процессе фагоцитоза обоими типами клеток вырабатывается значительное количество медиаторов воспаления. Сюда относятся протеолитические ферменты (коллагеназа, эластаза, катепсины, активатор плазминогена), метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, простацик-

лины, тромбоксаны, лейкотриены), токсичные дериваты кислорода, некоторые компоненты комплемента. Таким образом, на рассматриваемом этапе патогенеза заболевание впервые становится клинически очевидным, проявляясь симптомами острого артрита (синовита). Учитывая уже рассматривавшиеся данные о роли клеточных иммунных реакции при РА и экспериментальных моделях хронического артрита, представляется весьма вероятным, что синовит развивается также в результате взаимодействия компонентов суставных тканей с сенсибилизированными к ним лимфоцитами. Не случайно в ревматоидном синовиальном экссудате определяются конкретные лимфокины, а накопление лимфоцитов в ревматоидной синовиальной мембране соответствует картине иммунной реакции замедленного типа [Zvaifler N. 1985].

Есть серьезные основания полагать, что аутоантигеном, вызывающим развитие патогенных клеточных иммунных реакций при РА, может быть коллаген. Так, эксплантированная ревматоидная синовия отвечает усиленной продукцией лимфокинов на воздействие коллагеновых пептидов [Fisher W. et al., 1982]. Изолированные Т-лимфоциты из синовиальной мембраны также дают антигенспецифичную реакцию на коллаген [Klareskog L. et al., 1982]. Обращает внимание, что часто сочетающийся с серопозитивным РА HLADR4 одновременно является также генетическим маркером клеточной иммунной реактивности по отношению к коллагену. По-видимому, данный генотип сочетается со снижением супрессорной функции, «запрещающей» реакции на собственные антигены [Solinger A. et al., 1981]. Клеточные иммунные реакции у больных РА наблюдались и по отношению к экстрагированным антигенам синовиальной оболочки [Robinson A., Muirden K., 1980]. Возможно, что эти антигены содержатся в основном в дендритных клетках, которые способны вызывать иммунную реакцию собственных лимфоцитов [Silver R. et al., 1983]. Некоторые наблюдения позволяют предполагать, что в течение ревматоидного процесса в синовиальной мембране могут возникать антигены, отличные от нормальных и способные поэтому вызывать клеточную иммунную реакцию [Sloan T. et al., 1981].

Взаимодействие сенсибилизированных лимфоцитов с соответствующими аутоантигенами сопровождается продукцией биологически активных веществ (прежде всего интерлейкинов), вызывающих местный воспалительный процесс. Поэтому клеточные иммунные реакции на коллаген и компоненты синовиальной мембраны могут рассматриваться как весьма вероятные патогенетические механизмы, приводящие к развитию хронического самоподдерживающегося синовита.

Таким образом, помимо гуморальной иммунопатологии, связанной прежде всего с продукцией РФ, в развитии РА существенную, а может быть, и ведущую роль могут играть клеточные иммунные реакции. Примечательно, что коллаген, рассматривающийся выше как возможный аутоантиген в индуцировании клеточных реакций, способен вызывать и гуморальный аутоиммунный ответ – как при экспериментальном коллагеновом артрите, так и (гораздо реже) при РА у людей [Beard И. et al., 1977]. Поэтому вполне вероятно, что антитела к коллагену у небольшой группы больных играют определенную роль в качестве непосредственной причины синовита. Нельзя полностью исключить также, что именно эти антитела в то же время являются теми конкретными представителями класса IgG, к которым у отдельных пациентов вырабатывается РФ.

Начавшийся ревматоидный синовит с первых же проявлений обнаруживает тенденцию к хронизации. Этому способствует как сохранение сложившейся к нача-

лу болезни иммунной ситуации, так и ее усугубление в процессе местного воспаления: нарастание в полости сустава веществ с потенциально аутоантигенными свойствами (фибрин, продукты деградации коллагена и т.д.), усиленная стимуляция ими клеток иммунокомпетентной системы, увеличенная выработка последними IgG, РФ и лимфокинов, взаимодействие IgG и РФ, фагоцитоз образовавшихся комплексов и стимуляция ими комплемента, т.е. обеспечение условий для новых циклов развития синовита, причем каждый новый цикл патогенетически связан с предыдущим и в то же время обусловливает последующий. В этом по существу заключается аутоиммунная основа «самоподдержания» РА – его хронизации и прогрессирования.

Все сказанное не означает абсолютной обязательности хронического течения РА. Полные клинико-лабораторные ремиссии, несмотря на их редкость, хорошо известны при этом заболевании. Возможно, что, помимо целенаправленной терапии, этому способствуют адекватные компенсаторные реакции организма – в частности, значительное нарастание в синовиальной жидкости ингибиторов медиаторов воспаления. Однако в принципе РА – хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся деструкцией мягких тканей, хряща и костей. Причины разрушения хряща и кости привлекают особое внимание. Среди медиаторов воспаления такую роль могут играть (хотя, возможно, в небольшой степени, коллагеназы нейтрофилов, макрофагов и ревматоидных синовиальных клеток. Эти ферменты могут расщеплять нативный коллаген хряща, облегчая последующую деградацию полипептидных коллагеновых цепей и протеогликанов основного вещества хряща. Показано также, что простагландины способны вызывать остеопороз, облегчая тем самым последующую деструкцию кости.

Однако основная деструкция всех компонентов ревматоидного сустава вызывается паннусом – активно пролиферирующими синовиальными клетками, образующими в своей совокупности агрессивную грануляционную ткань, способную в процессе своего роста разрушать структуры, входящие в состав сустава.

Наиболее вероятно, что первичными стимулами к агрессивной пролиферации синовиальных клеток являются вещества, продуцируемые иммунокомпетентными клетками [Korn J., 1985]. Последние вырабатывают также ангиогенный фактор, обнаруженный в синовиальной жидкости и облегчающий врастание кровеносных сосудов, которыми очень богат паннус, в хрящевую ткань [Brown R. et al., 1988]. Это обстоятельство весьма существенно, поскольку в норме хондроциты тормозят ангиогенез, вызванный лимфоцитами.

Формирование паннуса начинается обычно в синовиальных заворотах на периферии сустава, где синовиальная мембрана покрывает эпифизы сочленяющихся костей. Отсюда клетки паннуса, включая эндотелий новообразованных капилляров, врастают между коллагеновыми волокнами хряща, разрушая как собственно хрящ, так и субхондральную кость.

Механизм этой деструкции, по-видимому, связан не столько с механическим давлением паннуса, как считалось ранее, сколько с продукцией клетками паннуса больших количеств коллагеназы и простагландинов. Наиболее активны в этом отношении уже упоминавшиеся дендритные клетки синовиальной оболочки. Важно отметить, что в условиях культуры ткани выработка синовиальными клетками коллагеназы и простагландинов стимулируется интерлейкином-1, продуцируемым макрофагами, которые при РА находятся в синовиальной мембране в большом ко-

личестве. Со временем паннус «созревает», превращаясь в фиброзную ткань, которая замещает разрушенные хрящ, связки и сухожилия и образует сращения между сочленяющимися костями. Деструкция сустава с потерей конгруэнтности хрящей и утратой или деформацией поддерживающих структур, сопутствующая мышечная атрофия, нарушение баланса сил противоположных мышечных групп и мускульной биомеханики (за счет воспаления, смещения и даже разрывов сухожилий) приводят к суставной нестабильности и подвывихам. В тех случаях, когда в суставах вследствие разрушения хряща непосредственно смыкаются костные поверхности, возможно их истинное сращение с образованием анкилоза.

Помимо разрушительного действия паннуса и – в гораздо меньшей степени – коллагеназ синовиальной жидкости, деструкция хряща может происходить за счет повышенной функции хондроцитов, которые при РА способны продуцировать ферменты, расщепляющие основное вещество хряща. Показано, что добавление одного из продуктов метаболизма клеток синовиальной мембраны (катаболина) или вырабатываемого макрофагами интерлейкина-1 к хондроцитам стимулирует последние к выработке простагландинов, коллагеназы и активатора плазминогена [Meats J. et al., 1980; Ridge S. et al., 1980]. Это сочетание весьма примечательно, поскольку плазмин активирует латентную коллагеназу, которая после активации вызывает распад коллагеновых волокон хряща. В то же время лимфоцитарные продукты тормозят синтез хондроцитами коллагена и гликозаминогликанов. Таким образом, содружественное влияние лимфоцитов, макрофагов и синовиоцитов на хондроциты приводит к деградации хряща путем усиления процессов распада его компонентов и одновременного торможения репарации.

Существенно, что при РА не только хрящ, но и кость могут разрушаться на расстоянии от паннуса из-за влияния продуктов, вырабатываемых иммунокомпетентными и, возможно, синовиальными клетками. L. Raisz и соавт. (1975) показали, что стимулированные в процессе иммунной реакции Т-лимфоциты вырабатывают остеокластактивирующий фактор, который повышает функцию остеокластов и тем самым увеличивает резорбцию кости. Выделение этого фактора усиливается под влиянием простагландинов, продукция которых при РА значительно повышается различными типами клеток: макрофагами, нейтрофилами, синовиоцитами, хондроцитами. Необходимо учитывать также, что резорбция кости может происходить за счет прямого действия макрофагов [Mundy G. et al., 1977], по-видимому, вследствие содружественного влияния коллагеназы и простагландина Е2, одновременно вырабатываемых этими клетками.

Механизмы развития внесуставных проявлений РА и прежде всего нечасто встречающегося васкулита связывают в первую очередь с гуморальными иммунными нарушениями. Эта точка зрения основывается на обнаружении в стенках поврежденных сосудов иммуноглобулинов и компонентов комплемента. Кроме того, у соответствующих больных в крови часто обнаруживают умеренное снижение общей гемолитической активности комплемента (несвойственное чисто суставным формам болезни), нарастание иммунных комплексов, часто содержащих РФ, и иногда появление криоглобулинов.

Возникновение столь характерных для РА ревматоидных узелков рассматривается как местная реакция на отложение в данной области иммунных комплексов, содержащих РФ. Этому соответствует тот факт, что практически у всех боль-

ных с ревматоидными узелками в крови обнаруживают РФ. Считать ревматоидные узелки симптомом ревматоидного васкулита нет достаточных оснований, несмотря на их нередкое сочетание. По-видимому, правильнее полагать, что как узелки, так и васкулит являются нетождественным отражением высокой иммунологической активности ревматоидного процесса и поэтому часто встречаются у одного больного.

Обобщая изложенный материал, можно заключить, что ряд звеньев патогенеза РА выяснен вполне удовлетворительно. Во всяком случае реальное значение и достоверность этих патогенетических механизмов подтверждаются возможностью проведения успешных терапевтических мероприятий, основанных на вмешательстве именно в эти механизмы. Сюда относятся иммунодепрессия, лимфоцитаферез, плазмаферез, в более частных проявлениях – торможение активности простагландинов, ингибиция кислородных радикалов и т.д. В то же время создание целостного представления о патогенезе РА и уточнение всех его закономерностей явятся, по-видимому, делом не столь близкого будущего.

Экспериментальные модели хронического артрита

В течение многих лет существовало мнение, что РА не только исключительно болезнь человека, но и не поддается даже приближенному экспериментальному моделированию. Со временем стало очевидным, что у животных могут быть вызваны различные модели хронического артрита, многие из которых обнаруживают некоторые общие с РА клинические и морфологические черты. Более того, спонтанный хронический артрит у мышей линии MRL/1 оказался тождественным РА по наиболее существенным проявлениям, в том числе иммунологическим.

Анализ этих артритов у животных весьма полезен для объективного суждения о патогенетических механизмах при воспалительных заболеваниях суставов у человека. Кроме того, данная патология у экспериментальных животных может быть адекватным объектом для предварительной апробации и сравнительной оценки различных методов антиревматической терапии.

Ниже рассмотрены наиболее существенные модели хронического артрита у экспериментальных животных.

Адъювантный артрит развивается у крыс через 15-20 дней после подкожного введения классического адъюванта Фрейнда или его различных вариантов. Артрит длится в течение месяцев и поражает несколько групп суставов – в основном голеностопные и предплюсневые, несколько реже суставы пальцев и хвоста. Встречаются внесуставные проявления в виде увеита и баланита, что в определенном смысле позволяет рассматривать адъювантный артрит так же, как модель синдрома Рейтера. Гистологически характерны пролиферативный синовит, инфильтрация синовии нейтрофилами, лимфоцитами и особенно быстро пролиферирующими макрофагами, периостит; возможно развитие анкилозов голеностопных и межпозвонковых суставов.

В патогенезе особая роль принадлежит клеточным иммунным реакциям. Адъювантный артрит может быть пассивно вызван у неиммунизированной здоровой крысы путем переливания ей живых лимфоцитов из грудного протока, селезенки или лимфатических узлов больного животного. Весьма интересно, что уда-

ление лимфоцитов из грудного протока, как и назначение антилимфоцитарного глобулина, приводит к уменьшению воспалительного процесса в суставах. Показательно также, что если в течение первых 5 дней после введения адъюванта Фрейнда удалить регионарные (по отношению к месту инъекции) лимфатические узлы, то артрит не развивается.

В то же время гуморальные иммунные реакции в отличие от РА отчетливо не выражены: уровень иммуноглобулинов не повышен, РА не обнаруживается.

Стрептококковая модель артрита вызывается у крыс однократным внутрибрюшинным введением стерильного водного раствора фрагментов клеточной стенки стрептококка. В течение 2 дней после инъекции возникает острый артрит с последующим хроническим течением и склонностью к ремиссиям. Характерны эрозивные изменения суставов и стойкие фиброзные контрактуры. Синовиальная оболочка инфильтрирована макрофагами, лимфоцитами и нейтрофилами.

Основным патогенным фактором в развитии этого артрита признается комплекс пептидогликанов и полисахаридов. Полагают, что этот комплекс вызывает продукцию макрофагами веществ (возможно, типа интерлейкина-1), стимулирующих синовиальные клетки к выработке активатора плазминогена. Активированный плазмин в свою очередь активирует латентную коллагеназу и фактор Хагемана, что приводит к деградации хряща и синовиту. Действительно, у крыс с развившимся артритом в тканях сустава были обнаружены компоненты клеточной стенки стрептококка, которые могли послужить пусковым фактором воспаления. Необходимо подчеркнуть в то же время, что в синовиальной жидкости больных РА и другими ревматическими заболеваниями подобные стрептококковые продукты не были найдены.

Антигенная модель артрита вызывается у кроликов путем однократной подкожной сенсибилизации их белковым антигеном (фибрин, яичный альбумин, бычий сывороточный альбумин) и последующей – через 2-3 недели – инъекции этого антигена в один или несколько суставов. При этом артрит развивается только в тех суставах, в которые были сделаны разрешающие инъекции. При гистологическом исследовании обнаруживают гиперплазию синовиоцитов, инфильтрацию синовии плазматическими клетками и лимфоцитами наряду с образованием лимфоидных фолликулов с зародышевыми центрами, формирование паннуса и костных эрозий.

Рассматриваемый тип экспериментального артрита характеризуется значительным нарастанием местного синтеза иммуноглобулинов плазмоцитами воспаленной синовии, что определенно сближает его с РА. У кроликов, однако, причиной этого является сравнительно длительное сохранение антигена (чужеродного белка) в суставной полости; у больных РА аналогичный антиген не установлен. Оба заболевания имеют еще одну сходную черту – отложение в поверхностных слоях суставного хряща иммуноглобулинов и СЗ (у животных при этом обнаруживают также соответствующий антиген). В развитии антигенного артрита определенное значение имеют и клеточные иммунные реакции. Так, синовиальные тканевые культуры от кроликов с артритом почти в 80% случаев вырабатывали один из типичных лимфокинов – фактор, тормозящий миграцию макрофагов, который часто обнаруживается и при РА; соответствующие культуры от больных подагрой

(взятой как пример неиммунного заболевания) продуцировали этот лимфокин только в 8%.

Коллагеновый артрит представляет собой экспериментальную модель, в которой в качестве антигена используется гомологичный или гетерологичный нативный коллаген II типа. Через 2 нед после подкожного введения его эмульсии в неполном адъюванте Фрейнда у 40% животных возникает артрит, продолжающийся до 2 мес. и приводящий к деструктивным изменениям суставов, а также к стойким фиброзным контрактурам и костным анкилозам. Примечательно, что нативный коллаген I или III типа или денатурированный коллаген II типа не способны вызвать артрит.

Заболевание сопровождается развитием как клеточных, так и гуморальных иммунных реакций по отношению к коллагену II типа. Артрит может быть пассивно вызван у неиммунизированных животных путем введения им лимфоидных клеток или сыворотки от больных особей. Основным патогенным фактором считаются антитела к коллагену II типа, относящиеся к классу IgG. Установлено, что уровень этих антител, как и чувствительность к развитию коллагенового артрита, контролируется генами иммунного ответа (1 г), входящими в основной комплекс генов гистосовместимости и гомологичными человеческим генам локуса DR.

Рассматриваемая модель артрита представляет особый интерес в связи с тем, что у больных РА с наличием антигена HLA-DR4 также имеются признаки иммунной реакции относительно коллагена (см. ниже).

Артрит у мышей линии MRL/1, несмотря на то, что вначале его предполагали использовать как модель СКВ (в связи с наличием в крови антител к двуспиральной ДНК), является лучшей моделью РА. Его уникальная особенность в том, что у мышей данной линии он возникает спонтанно, а не вызывается искусственно.

Артрит развивается у животных в возрасте 3-4 мес., а в 5-6 мес. (незадолго до смерти) бывает ярко выраженным. В суставном экссудате содержатся фибрин, нейтрофилы и лимфоциты; происходит пролиферация синовиоцитов, синовия инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками. Характерны формирование паннуса и эрозирование суставного хряща. С помощью электронной микроскопии обнаруживают тесный контакт макрофагов с лимфоцитами и плазмоцитами, что наблюдается также у больных РА. Еще более существенно, что приблизительно у 30% мышей линии MRL/1 обнаруживают подкожные узелки, гистологически аналогичные ревматоидным, у 75% – РФ класса IgM и у многих животных поражение экзокринных желез типа синдрома Шегрена. В крови находят иммунные комплексы IgG-IgGРФ, которые при РА часто сочетаются с васкулитом.

В то же время у мышей линии MRL/1 не удается вызвать коллагеновый артрит, и они не вырабатывают антител к коллагену.

Иммуногенетика ревматоидного артрита

Роль наследственности в развитии РА признается в течение десятилетий. Первоначально это мнение базировалось как на отдельных клинических наблюдениях, так и на целенаправленных семейных исследованиях.

J. Lawrence (1967) установил, что среди родственников больных РА это заболевание, удовлетворяющее клиническим критериям, встречается в 2 раза чаще, чем в популяции, а при использовании также рентгенологических критериев – в 3 раза чаще. Учащения случаев заболевания среди родственников пациентов с серонегативным РА не наблюдается. О существенной роли генетических факторов в развитии сер позитивного РА свидетельствует высокая частота его конкордантности среди близнецов, причем у монозиготных близнецов о гораздо выше (32%), чем у дизиготных (9%) [Lawrence 1970].

Супруги больных РА заболевают им не чаще, чем в контроле, что опровергает ведущую роль факторов внешней среды в его развитии.

Значение иммуногенетических факторов при РА впервые было показано благодаря использованию смешанной культуры лимфоцитов. Явления, происходящие в этой культуре при смешении лимфоцитов от двух доноров (т.е. аллогенных лимфоцитов), объединяются понятием «реакция смешанных лимфоцитов» (РСЛ) и заключаются в стимуляции и пролиферации Т-лимфоцитов одного донора за счет стимулирующего влияния лимфоцитов второго донора и, соответственно, наоборот – Т-лимфоциты второго донора стимулируются лимфоцитами первого. Сущностью этой реакции является распознавание Т-лимфоцитами трансплантационных антигенов, которые представляют собой генетически детерминированные молекулы гликопротеидов, локализующиеся в клеточной мембране. Оказалось, что лимфоциты от больных РА в большинстве случаев дают слабую РСЛ или вообще не обнаруживают взаимного стимулирующего влияния, хотя в РСЛ с лимфоцитами здоровых лиц взаимное стимулирование происходит обычным образом [Astorga G., Williams R., 1969]. Этот факт давал основания для предположения об определенной иммуногенетической общности больных РА.

В дальнейшем было установлено, что больным серопозитивным РА свойственно частое сочетание с конкретным антигеном комплекса гистосовместимости – HLA-DR4 [Jaraquema D. et al., 1979]. Этот факт имеет особое значение, поскольку гены локуса DR, кодирующие образование соответствующих антигенов, являются человеческими аналогами известных генов иммунного ответа у животных – генов, которые считаются ответственными за такие иммунорегулирующие функции, как взаимодействие Т- и В-лимфоцитов, подавление иммунных реакций, пролиферация Т-лимфоцитов и синтез антител. Частота HLA-DR4 при серопозитивном РА, по данным разных авторов, колеблется от 35 до 70%, составляя чаще 50-55% (в общей популяции частота этого антигена около 20-25%). Существенно, что у больных серонегативным РА HLA-RD4 встречается не чаще, чем в контроле, свидетельствуя тем самым, что серопозитивный и серонегативный РА могут рассматриваться как разные заболевания. DR4 в некоторой степени определяет также аутоиммунные реакции по отношению к коллагену.

В семьях с двумя и более больными серопозитивным РА, каждый из этих больных имеет обычно один гаплотип DR4, т.е. из двух генов локуса DR, имею-

щихся у каждого человека, в большинстве случаев только один оказывается DR4. Таким образом, в данном случае можно говорить о доминантном типе наследования – наличие даже одного из двух генов данного локуса закономерно сочетается с большей частотой заболевания. В то же время у многих родственников больных РА, унаследовавших тот же гаплотип, заболевание не развивается, что указывает на существование других факторов (генетических или внешних, «средовых»), необходимых для проявления болезни.

Наличие антигена DR4 у значительного числа больных серопозитивным РА отчасти объясняет отсутствие взаимного стимулирования лимфоцитов этих больных в РСЛ, так как данный антиген воспринимается аллогенными клетками, содержащими его, как «свой». Это объяснение, однако, не является исчерпывающим, поскольку у большинства рассматриваемых больных, как указывалось выше, локус DR представлен только одним геном DR4. Второй ген данного локуса, отличный от DR4 (DR1, DR2 и т.д.) и обычно не совпадающий у разных пациентов с РА, кодирует на поверхности лимфоцитов образование соответствующих антигенов, которые, естественно, у разных больных оказываются различными и, казалось бы, должны вызывать стимуляцию Т-клеток в РСЛ. Поскольку этого в большинстве случаев не происходит, можно предполагать, что лимфоциты больных серопозитивным РА обладают пока не расшифрованным свойством тормозить активацию Т-клеток других пациентов с этим заболеванием. Интересно, что ревматоидные Т-лимфоциты слабо стимулируются также лимфоцитами больных рассеянным склерозом, причем независимо от наличия конкретных антигенов группы DR.

Приведенные данные указывают на роль наследственных факторов в развитии серопозитивного РА. Однако конкретные пути, которыми реализуются эти факторы, и прежде всего HLA-DR4, пока неясны. R. Winchester (1981) указывает, что на данной иммуногенетической основе могут иметь значение 4 различных гипотетических патогенных механизма:

1. С геном DR4 сцеплен ген иммунного ответа, вызывающий нарушение толерантности к таким собственным антигенам организма, как IgG и коллаген, в связи с чем, по отношению к этим антигенам, «запускается» аутоиммунный процесс.

2. Сцепленный с DR4 ген вызывает сниженную иммунную реакцию против чужеродных (бактериальных или вирусных) антигенов, что позволяет инфекции развиваться и сенсибилизировать организм больного.

3. Связанные с данным геном общие нарушения иммунной регуляции, вызывающие ослабление функции Т-супрессоров или повышение функции Т-хелперов (по сути дела это вариант первого механизма. – Я. С.).

4. Связанные с этим же геном нарушения клеточной дифференциации, по отношению к которым иммунная патология развивается вторично. Предполагается, в частности, что этот ген в ответ на неспецифические стимулы может обусловить значительную гиперплазию и активацию макрофагов и синовиоцитов, которые также неспецифически привлекают в суставную полость и активируют Т- и В-лимфоциты. Последние вырабатывают биологически активные вещества, вызывающие синовит.

Нетрудно заметить, что все перечисленные механизмы сугубо умозрительны и не имеют конкретных доказательств. Поэтому в настоящее время действительно

научно обоснованной может считаться только собственно констатация конкретной иммуногенетической закономерности, свойственной серопозитивному РА, но отнюдь не те процессы, с помощью которых эта закономерность приводит к развитию болезни.

Клиническая картина

Клиническая картина РА весьма разнообразна, что относится к тяжести и темпам развития патологического процесса, его преимущественной локализации, системности и обратимости. Эти различия могут быть прослежены от самых ранних до терминальных этапов развития болезни.

Продромальные симптомы РА, если понимать под этим определением любые начальные проявления болезни, не связанные непосредственно с суставами, до развития явной суставной патологии встречаются редко. Однако при целенаправленном ретроспективном опросе удается установить, что по сравнению с контрольной группой больные РА до очевидных проявлений болезни чаще отмечали слабость, повышенную утомляемость, умеренное похудание, ухудшение аппетита, потливость, мышечные боли, онемение или «покалывание» в кистях и стопах. Мы не раз наблюдали больных, у которых в продромальном периоде имелась немотивированная субфебрильная температура.

РА чаще начинается в холодное время года. Больные нередко отмечают наличие предшествующих «провоцирующих» факторов – вирусной или бактериальной инфекции, травмы, хирургического вмешательства, пищевой аллергии, введения сыворотки или вакцины, родов, аборта и др. Тем не менее, нет никаких оснований считать, что эти факторы прямолинейно связаны с патогенезом заболевания, хотя они, возможно, могут ускорить клиническую реализацию уже существующих патогенетических процессов (повышая капиллярную проницаемость, неспецифически усиливая иммунные реакции по принципу «параллергии» и т.д.).

Медленное и постепенное начало заболевания наблюдается у 60-70% больных, особенно оно свойственно лицам среднего возраста (четвертое и пятое десятилетия жизни). Первыми симптомами обычно бывают длительно беспокоящие больного боли в суставах и ощущение утренней скованности в них, затем в течение дней или недель постепенно развиваются симметричные артриты – чаще периферических мелких суставов. Артралгии и утренняя скованность постепенно нарастают, нередко отмечаются непостоянная субфебрильная температура, общее недомогание, потеря аппетита и похудание. У 10-15% больных отмечается острый дебют РА, при этом они могут точно указать день начала болезни. В типичных случаях человек ложится спать, чувствуя себя здоровым, а после пробуждения с трудом встает с постели в связи с выраженной припухлостью суставов, резкими артралгиями и ощущением скованности. При развитии острого полиартрита в дневное время больной внезапно ощущает боль в суставах, которая быстро нарастает в течение нескольких часов, одновременно появляется припухлость в области болезненных суставов. Температура при подобных формах нередко повышается до 38°С и выше.

У 15-20% больных РА имеет «промежуточный» тип начала по выраженности первых признаков болезни. Очевидная картина полиартрита при этом развивается в течение нескольких дней после первого возникновения артралгий.

Характеристика суставного синдрома

Несмотря на то, что РА, бесспорно, системное заболевание, суставные проявления составляют основу его клинической симптоматики. Поэтому четкое представление об особенностях суставного синдрома играет важнейшую роль в диагностике болезни и в понимании патологического процесса в целом. Ниже рассматриваются эти особенности.

Начальная локализация артритов. При РА может развиться воспаление любого сустава, имеющего синовиальную мембрану. Однако для ранней стадии болезни особенно характерно поражение суставов кистей – пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых и запястных. Артриты этих групп суставов (отдельные или в сочетаниях) в течение первых месяцев заболевания оказываются основным клиническим синдромом у 65-90% больных. Приблизительно у 50% пациентов ранним проявлением болезни служит вовлечение в процесс плюснефаланговых суставов. Вообще мелкие периферические суставы поражаются в начальном периоде РА значительно чаще, чем крупные проксимальные. Среди крупных суставов на первом месте по частоте артритов стоят коленные, реже локтевые и голеностопные, еще реже – плечевые. Участие тазобедренных суставов в дебюте заболевания нехарактерно. Весьма часто отмечается боль в шейном отделе позвоночника и височночелюстных суставах.

При любом варианте РА типичен именно полиартрит, т. е. воспаление 5 и более суставов. Тем не менее, возможно начало заболевания с олигоартрита (воспаление 2-4 суставов) и даже моноартрита, причем такой характер суставного поражения может сохраняться в течение нескольких лет. Подобные формы болезни весьма трудны для диагностики (см. раздел Дифференциальный диагноз).

Симметричность суставных поражений – классический признак РА. В начале болезни она наблюдается приблизительно у 70% больных, к концу первого года – у 85% (если учитывать все вовлеченные в процесс группы суставов). Нередко воспаление симметричных суставов не бывает абсолютно синхронным – вначале развивается артрит одного из них, а через несколько дней или недель – второго. Даже в развернутой стадии болезни на фоне симметричного поражения большинства групп воспаленных суставов могут длительно существовать единичные несимметричные артриты. Полная асимметричность суставных поражений, хотя и не исключает a priori РА, заставляет тем не менее с сомнением отнестись к этому диагнозу.

Своеобразно, что при одностороннем неврологическом поражении (гемиплегия, тяжелые травматические повреждения нервных стволов и т.д.) проявления РА на парализованной или паретичной конечности выражены гораздо слабее или отсутствуют, что создает картину явной асимметричности.

Симметричность при РА является сугубо качественным понятием и подразумевает одновременное поражение одноименных суставов с обеих сторон. Когда речь идет о межфаланговых, пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставах, то для признания симметричности считается достаточным поражением любых суставов каждой из этих групп с разных сторон. Так, например, артрит плюснефаланговых и других названных выше суставов считается симметричным при воспалении слева только сустава II пальца, а справа – соответствующих суставов I, IV и V пальцев. Аб-

солютной симметричности клинических проявлений обычно вообще не бывает: выраженность припухлости и боли в области одноименных суставов очень часто оказывается различной. То же относится и к суставной деструкции, определяемой рентгенологически. Стадия этих изменений в симметричных суставах обычно совпадает, но их количественная выраженность очень часто бывает неодинаковой. Более того, эрозивные изменения превалируют на доминирующей стороне, т.е. у правшей – справа [Owsianik W. et. al., 1980].

Утренняя скованность представляет собой одну из очень важных черт суставных поражений при РА. В соответствии с определением речь идет об ощущении скованности или тугоподвижности в суставах и в околосуставных группах мышц, максимально выраженном после пробуждения или после длительного отдыха. Это ощущение обычно параллельно активности болезни, при клиническом улучшении оно уменьшается, а при развитии ремиссии исчезает. У больных РА утренняя скованность длится обычно от 30 мин. до нескольких часов, а в наиболее тяжелых случаях продолжается почти в течение всего дня.

Механизмы возникновения утренней скованности точно не установлены. Мы полагаем, что они могут быть различны, но одним из наиболее существенных нам представляется воспалительный отек синовиальной мембраны, капсулы сустава и, возможно, также периартикулярных мягких тканей. В период длительного покоя вследствие сниженной микроциркуляции этот отек, по-видимому, нарастает, а при активных движениях уменьшается за счет более активного кровотока в венулах и усиления лимфатического оттока. Именно поэтому больные после пробуждения испытывают потребность активно подвигаться, «разработать» суставы, несмотря на значительные боли.

Среди воспалительных заболеваний суставов наиболее частая и выраженная утренняя скованность свойственна именно РА. При артритах иной природы она встречается с гораздо меньшей закономерностью, может быть весьма слабой и часто полностью отсутствует. Вторичные синовиты при артрозах сопровождаются кратковременной скованностью (иногда всего несколько минут). При некоторых заболеваниях наблюдается значительная утренняя скованность в мышцах плечевого и тазового пояса (ревматическая полимиалгия) либо только плечевого пояса (шейный спондилез, вовлечение шейного и плечевого сплетения), которая иногда ошибочно связывается соответственно с тазобедренными и плечевыми суставами.

Общие клинические признаки воспаления суставов при РА в основном неспецифичны: припухлость соответствующих суставов; повышение кожной температуры над ними; болезненность при движениях, часто также при пальпации и в покое (особенно при выраженном воспалении); болевые или фиброзные контрактуры, т. е. ограничение амплитуды движений вследствие болей или – на более поздних этапах – фиброзных изменений тканей. В то же время необходимо подчеркнуть один «отрицательный» специфический признак – кожа над воспаленным суставом при РА никогда не изменяет цвета. Покраснение или явная синюшность требуют пересмотра диагноза либо его уточнения. Следует иметь в виду, что суставы при РА склонны к вторичной инфекции (обычно Staphylococcus aureus), и поэтому именно инфицирование сустава при РА может быть причиной его покраснения.

Помимо рассмотренных в предыдущих разделах общих черт составного поражения при РА, для полного представления об этой болезни существенна характеристика изменений конкретных суставов. Некоторые из таких изменений в своей совокупности оказываются практически патогномоничными для диагноза.

Суставы кисти в разных сочетаниях поражаются не менее чем у 90% больных. P. Hench (1944) справедливо назвал именно кисть «визитной карточкой» больного с артритом, причем в наибольшей степени это относится к больным с РА. На первых стадиях болезни характерны болезненность и припухлость проксимальных межфаланговых суставов, приобретающих при этом своеобразную веретенообразную форму, пястно-фаланговых суставов (чаще второго и третьего) и лучезапястных суставов (рис. 1). Эти изменения очень часто сочетаются с воспалением сухожильных влагалищ (теносиновитами) мышцсгибателей и особенно разгибателей. Припухлость на тыле кисти по ходу сухожилий разгибателей в связи с их теносиновитом часто трактуют как воспалительный отек или синовиальную гипертрофию лучезапястных суставов. По существу при этом не возникает грубой ошибки, так как с помощью артрографии обнаруживают сообщение между полостью лучезапястного сустава и влагалищами сухожилий разгибателей.

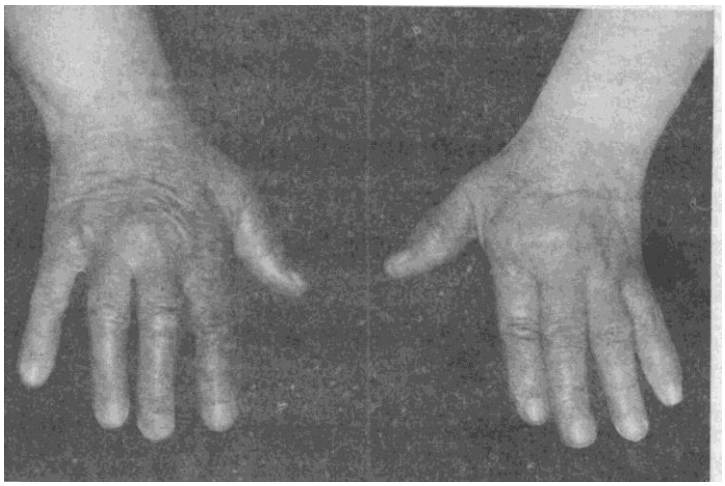

Рис. 1 *– Симметричная припухлость лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов у больной ревматоидным артритом*

По мере прогрессирования РА возникают типичные для данного заболевания деформации суставов.

Одной из таких деформаций является дорсальный подвывих шиловидного отростка локтевой кости. Его исходной причиной служит нарастающая гипертрофия синовии нижнего лучелоктевого сустава, приводящая к растяжению локтевой коллатеральной связки, а затем и к ее отрыву от шиловидного отростка, к которому она прикрепляется. В результате шиловидный отросток, не удерживаемый коллатеральной связкой в нормальном положении, смещается вверх.

Одновременно следует заметить, что ревматоидное поражение нижнего лучелоктевого сустава само по себе может заметно ограничивать функцию кисти, вызывая значительную боль при ее вращении.

Выраженные функциональные нарушения нередко вызываются разрывами сухожилий (обычно разгибателей), что резко ограничивает активное разгибание пальцев. Полная невозможность активно разогнуть палец всегда свидетельствует о разрыве сухожилия.

Подвергнуться разрыву может любое из сухожилий разгибателей. Конкретные причины разрыва различны: воспалительная инфильтрация сухожилия (чаще), его «перетирание» о новообразованные костные выросты, травматизация гипермобильной головкой локтевой кости.

Вовлечение в ревматоидный процесс сухожилий поверхностного и глубокого сгибателей пальцев приводит к развитию так называемого синдрома запястного канала. Этот канал ограничен ригидными структурами: с боков и дорзально – костями запястья, с ладонной стороны – поперечной запястной связкой. В нем проходят сухожилия обоих сгибателей и срединный нерв. Поэтому при воспалении сухожилий этот нерв сдавливается; клинические симптомы его сдавления составляют картину синдрома запястного канала. Характерны периодические ощущения боли, жжения, парестезий и кажущейся отечности первых трех пальцев и латеральной (лучевой) поверхности IV пальца. Эти ощущения усиливаются ночью и нередко облегчаются после применения холода или физических упражнений. Некоторые больные жалуются только на онемение в области иннервации срединного нерва. У других, напротив, преобладает резкая боль, иногда иррадиирующая в предплечье. При значительном сдавлении нерва постепенно развивается атрофия мышц латерального отдела тенара (возвышения большого пальца), затрудняется отведение большого пальца и его противопоставление указательному (больной не может, в частности, завести часы).

Обычно синдром запястного канала бывает двусторонним. Для диагностики его, помимо характерной клинической картины, используют дополнительное сдавление срединного нерва (сдавление запястья пальцами, жгутом или манжетой сфигмотонометра либо посредством форсированного сгибания кисти), чтобы усилить перечисленные выше симптомы.

Синдром запястного канала встречается при ряде заболеваний, но чаще всего при РА; в редких случаях он бывает первым клиническим признаком этой болезни, опережающим развитие собственно суставных проявлений.

Сдавление локтевого нерва в области лучезапястного сустава происходит реже и, как правило, нерезко выражено. Этот нерв проходит не в запястном канале, а над поперечной связкой (ближе к ладонной поверхности) и поэтому при давлении на него может легче смещаться. К признакам поражения локтевого нерва относятся боль и парестезии в области V пальца и на медиальной поверхности IV, позже – атрофия межкостных мышц и мышц гипотенара.

Наиболее типичным признаком РА, практически не встречающимся при других артритах, служит отклонение I-IV пальцев в пястно-фаланговых суставах в локтевую (медиальную) сторону – так называемая ульнарная девиация (рис. 2). Механизм ее развития, несомненно, является многоступенчатым и трактуется поразному. Большинство авторов, однако, сходятся в том, что хронические гипертрофические синовиты пястно-фаланговых суставов и сухожилий приводят к изменению нормального хода сухожилий, которое в итоге приводит к ульнарной девиации. Этому отчасти способствует тот факт, что при многих повседневных движениях (отодвигание стула, вращение телефонного диска) пальцы форсированно направляются в ульнарную сторону, и в случае слабости соответствующих сухожилий их возвращение в нормальную позицию затруднено. Очень редко, особенно у молодых лиц, отмечается противоположная – радиальная девиация пальцев.

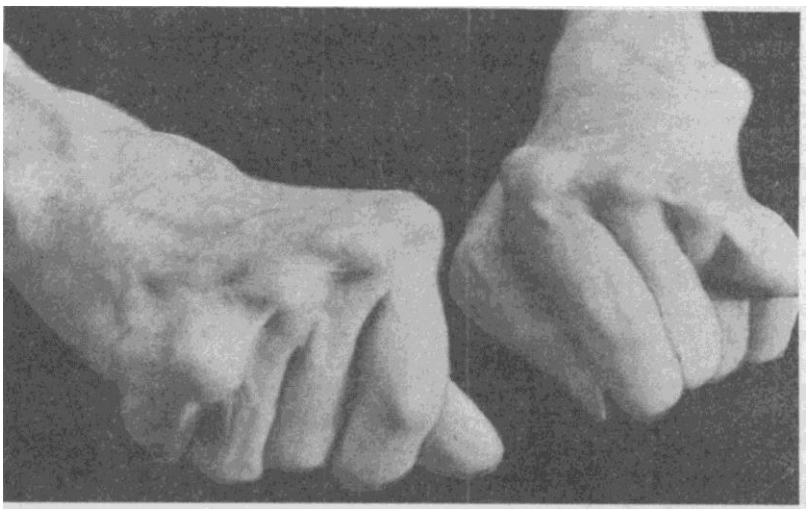

***Рис. 2** – Выраженная ульнарная девиация при ревматоидном артрите*

Остается неясным, почему ульнарная девиация, как и описываемые ниже стойкие деформации пальцев, не наблюдаются при других хронических артритах, например псориатическом. Причина, по-видимому, заключается в том, что необходимое для развития данной патологии поражение сухожилий (по типу хронических гипертрофических или гранулематозных теносиновитов) свойственно именно РА.

Наиболее характерным изменением **проксимальных межфаланговых суставов** является их веретенообразная припухлость. Этот признак неспецифичен для РА, поскольку свойствен любому воспалению данных суставов при отсутствии воспалительных изменений дистальных межфаланговых суставов. Даже на ранней стадии болезни кожа над проксимальными межфаланговыми суставами может стать несколько пигментированной, особенно у лиц со смуглой кожей. На поздних стадиях могут развиться типичные деформации – в частности, типа «лебединой шеи», заключающейся в переразгибании в проксимальном межфаланговом суставе и сгибании в дистальном межфаланговом суставе (рис. 3) Полагают, что она бывает следствием дорсального смещения и вторично развившегося повышенного напряжения латеральных пучков межкостных мышц в результате переднего подвывиха соответствующего пястно-фалангового сустава. Этот вид деформации встречается почти у 20% больных, длительно страдающих РА, и значительно нарушает функцию кисти вследствие невозможности ее эффективного сжатия.

Деформация типа «петлицы» («бутоньерки») встречается реже и проявляется в стойком сгибании проксимального межфалангового сустава и разгибании дистального межфалангового (рис. 4). Таким образом, создается ситуация, прямо противоположная «лебединой шее». Причина данной деформации – разрыв центральных волокон сухожилия разгибателя, боковые порции этого сухожилия смещаются в ладонную сторону и сгибают проксимальный межфаланговый сустав; за счет последующего смещения и напряжения межкостных мышц такое положение фиксируется и происходит вторичное разгибание дистального сустава.

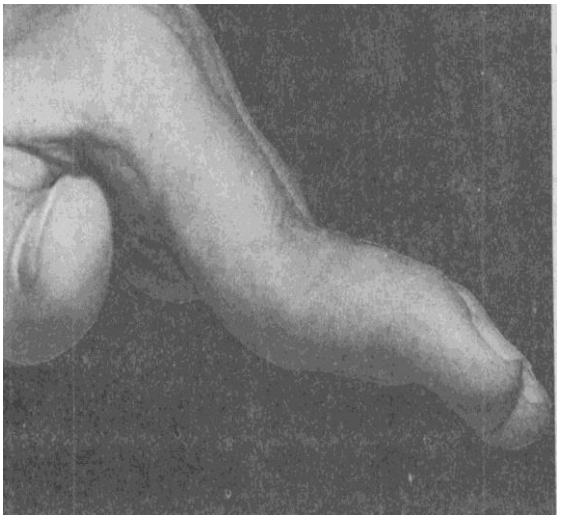

Рис. 3

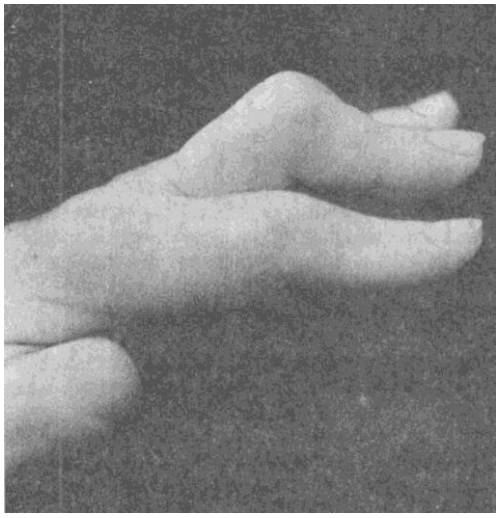

Рис. 4

Еще реже встречается «молотообразный палец» – стойкое сгибание дистального межфалангового сустава из-за частичного разрыва сухожилия разгибателя.

Поражение дистальных межфаланговых суставов считается многими ревматологами нехарактерным для РА. Это положение, однако, верно только для ранних стадий болезни. При длительном течении РА на фоне поражения других сочленений кисти артриты дистальных межфаланговых суставов встречаются не столь редко.

Локтевой сустав поражается при РА часто. Первыми объективными признаками его участия в патологическом процессе чаще бывают ограничение разгибания и (или) сгибания, чем явная воспалительная припухлость. У здоровых лиц на задней поверхности ниже головки лучевой кости обычно хорошо видна бороздка, которая при РА может быть «заполнена» воспалительным отеком либо гиперплазированной синовиальной тканью (при пальпации последняя имеет губчатую консистенцию). Надавливание на эту область часто болезненно.

У ряда больных экссудативные явления в области локтевого сустава выражены значительно и могут сочетаться с ярким бурситом локтевого отростка. Изредка ниже сустава на предплечье наблюдаются разных размеров кисты, которые сообщаются с полостью сустава. При этом гиперплазированная воспаленная синовия или свободно находящиеся в суставной полости крупные частицы фибрина («рисовые тельца») могут выполнять роль клапана, позволяя жидкости поступать из полости сустава в кисты, но не наоборот.

Описывались разрывы капсулы локтевого сустава и воспаленной сумки локтевого отростка с вытеканием синовиальной жидкости в окружающие мягкие ткани с выраженным отеком предплечья. В области пораженного локтевого сустава у отдельных больных РА происходит сдавление локтевого нерва, что в дополнение к описанным выше признакам его сдавления в области запястья проявляется слабостью еще двух мышц – глубокого сгибателя пальцев и локтевого сгибателя запястья.

Нам пришлось наблюдать уникальный случай нестерпимых длительных болей в области правого локтевого сустава у больной 49 лет, причина которых заключалась в прорастании суставной капсулы типичным ревматоидным паннусом

(возможно, через предшествующий разрыв капсулы). Хирургическая синовэктомия привела к полному устранению боли.

Плечевой сустав. Поражение плечевого сустава чаще всего проявляется болью при движениях. Болезненность при пальпации менее характерна. Сравнительно редко наблюдается и явная припухлость, лучше определяемая на передней поверхности. Иногда поочередное надавливание пальцами на переднюю и латеральную поверхности выявляет баллотирование, свидетельствующее о внутрисуставном накоплении жидкости. При артрите плечевого сустава часто обнаруживают повышение кожной температуры над ним и заметную атрофию мышц – дельтовидной, надостной, подостной, бицепса и трицепса.

При ревматоидном поражении плечевого сустава свойственная ему сильная боль вызывает значительное ограничение подвижности, а оно в свою очередь – мышечную слабость и атрофию. Из-за слабости мышц, удерживающих лопатку в нормальном положении, эта кость смещается в переднелатеральном направлении, в связи с чем плечевой сустав кажется выдвинутым вперед. Кроме того, при смещении лопатки вперед уменьшается стабильность собственно плечевого сустава. Чтобы компенсаторно восстановить эту стабильность, большая грудная мышца приводит плечевую кость в позицию приведения и вращения внутрь. Этот механизм объясняет частое ограничение наружного вращения у больных РА.

Одной из важнейших причин патологии плечевого сустава является вовлечение в ревматоидный процесс так называемой манжеты вращателей плеча – идущих рядом сухожилий надостной, подостной и малой круглой мышц, которые прикрепляются к большой бугристости плечевой кости. Важной функцией манжеты является стабилизация головки плечевой кости в суставной впадине – плотные сухожилия создают своеобразную крышу сустава, препятствуя чрезмерному смещению головки вверх. В результате ревматоидного воспаления эти сухожилия могут дистрофически изменяться и разрываться. Их повреждение вызывается в основном пролиферативным синовитом, поскольку они частично проходят в полости сустава; дополнительными факторами могут быть возрастные дегенеративные изменения связок или предшествующие травмы.

Ослабление нормального напряжения манжеты вращателей и тем более ее разрывы приводят к подвывиху головки вверх и резкому нарушению функции сустава. Небольшие и постепенно развивающиеся надрывы сухожилий не имеют характерных клинических признаков. Внезапные разрывы сопровождаются острейшей болью и бурными внешними признаками воспаления (припухлость, гипертермия), которые наводят иногда на мысль о септическом артрите.

Необходимо подчеркнуть также, что явная припухлость переднелатеральной области плечевого сустава может быть вызвана не собственно артритом, а субакромиальным бурситом. В отличие от разрыва манжеты вращателей припухлость при бурейте, может сопровождаться незначительной болью и гораздо меньшим нарушением объема движений. Суставы стопы. Голеностопный сустав поражается при РА относительно редко. Это связано, по-видимому, с тем, что он имеет небольшое количество синовиальной ткани – основной зоны ревматоидного воспаления. Боль в области этого сустава, часто отмечаемая при движениях и пальпации, у многих больных в действительности отражает сопутствующие тендиниты. Боль нередко ограничивает объем движений в голеностопных суставах (в норме в них возможно тыльное

сгибание на 15° и подошвенное сгибание на 40°). Воспалительная припухлость определяется с трудом у полных пациентов или у лиц с отечностью нижних отделов голеней. Считается, что припухлость вследствие воспаленной гипертрофированной синовии проявляется в передних и медиальных отделах сустава, а припухлость позади медиальной и латеральной лодыжек вызвана в основном тендинитами. Болезненность пяточного сухожилия и воспаление относящейся к нему сумки могут наблюдаться у единичных больных РА, но в целом для этого заболевания совершенно нехарактерны (в отличие от болезни Бехтерева и других серонегативных спондилоартритов). Иногда возможно развитие ревматоидных узелков в толще пяточного сухожилия. Разрывы этого сухожилия при РА исключительно редки и связываются с местным или общим назначением кортикостероидов.

Врачи очень часто смешивают поражение голеностопного и таранно-пяточного сустава. Изменения последнего обычно не диагностируются, хотя он при РА поражается гораздо чаще, чем голеностопный. Таранно-пяточный сустав в норме ответствен за вращение стопы внутрь на 30° и наружу на 20-25°. При воспалении этого сустава указанные движения болезненны и ограниченны, заметно нарушается походка (особенно при сочетании с воспалением голеностопного сустава, когда больной почти не отрывает ступни от пола).

Таранно-пяточный сустав принадлежит к группе суставов плюсны, которые при РА часто вовлекаются в процесс совместно. К ним относятся также суставы пяточно-кубовидный и таранно-ладьевидный (объединяемые под названием Шопарова сустава), средний межплюсневый (клиновидно-кубовидно-ладьевидный) и плюснепредплюсневые (суставы Лисфранка). Воспаление этих суставов сопровождается болезненностью при их пальпации, припухлость не выражена. Поражение таранно-ладьевидного сустава может привести к болезненной вальгусной деформации стопы. Следует отметить, что средний межплюсневый и плюснепредплюсневые суставы относятся к полуподвижным сочленениям, и поэтому их поражение сравнительно мало ограничивает функцию стопы.

Наиболее часто среди суставов стопы поражаются **плюснефаланговые**, причем особенно характерно вовлечение латеральных (т.е. V, IV и III). Боль в этих суставах и их припухлость (рис. 5) нередко бывают первым симптомом заболевания. В нормальных условиях пальцы ног прижаты друг к другу. При воспалении из-за отечности в области плюснефаланговых суставов (т.е. вокруг головок плюсневых костей) пальцы оказываются раздвинутыми. Болезненность этих суставов устанавливается при их одновременном сжатии с обеих сторон (этот признак не вполне точно именуется «положительный симптом сжатия стоп») либо путем сдавления каждой из плюсневых головок между большим и указательным пальцами исследователя.

Рис. 5 *– Симметричная припухлость плюснефаланговых суставов при ревматоидном артрите*

Проксимальные межфаланговые суставы стоп поражаются сравнительно часто, причем в случае выраженных экссудативных явлений может развиться отек всего пальца, придающий пальцу «сосискообразный» вид, очень характерный для псориатического артрита. В отличие от последнего, однако, кожа над воспаленными суставами не имеет розово-фиолетового оттенка.

При длительном прогрессировании развиваются характерные деформации пальцев ног. Иногда наблюдается их отклонение в латеральную («фибулярную») сторону, напоминающее ульнарную девиацию пальцев рук (рис. 6). Нередко отмечается развитие hallux valgus, который у ряда больных может накладываться на остальные пальцы или, напротив, располагаться под ними.

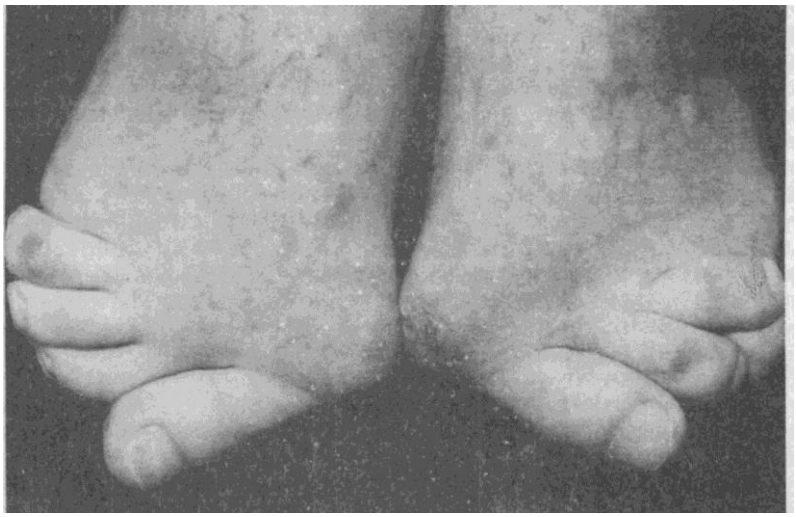

Рис. 6 *– Резко выраженная латеральная («фибулярная») девиация пальцев ног при ревматоидном артрите*

При деструкции плюснефаланговых суставов и, в частности, их связочного аппарата происходит подвывих пальцев вверх таким образом, что основания фаланг располагаются над головками плюсневых костей. Фиброзно-жировые «подушки», которые в норме находятся под плюсневыми головками, при этом смещаются вперед. В результате ходьба становится очень болезненной, так как разрушенные го-

ловки плюсневых костей оказываются покрытыми только кожей подошвенной поверхности стопы и масса тела приходится на эти головки, лишенные защитных прокладок. Понятно поэтому, что больные сравнивают свои ощущения при передвижениях с ходьбой по острым камням. В связи с отмеченным выше подвывихом пальцев вверх они сгибаются («пальцы в виде когтей») и жировые прослойки под дистальными фалангами соскальзывают назад, что приводит к появлению болезненных омозолелостей на подошвенной поверхности дистальных фаланг. Аналогичные омозолелости развиваются под второй и третьей головками плюсневых костей, поскольку сила тяжести человека приходится именно на них. В то же время кожа над согнутыми и значительно приподнятыми проксимальными межфаланговыми суставами часто натирается обувью, становится воспаленной и резко болезненной.

Фиброзные перегородки, прикрепленные к плюсневым костям, в результате нарушения нормальных топографических соотношений между костями стопы могут резко натягивать кожу подошвенной поверхности, что иногда приводит к ее трещинам. У отдельных больных между головками плюсневых костей формируются наполненные жидкостью сумки, в очень редких случаях прорывающиеся наружу. У единичных больных свойственный РА остеопороз при длительной ходьбе может привести к так называемым маршевым переломам плюсневых костей. Необходимо иметь в виду, что ревматоидная патология стопы иногда включает симптомы сдавления подошвенных ветвей заднего большеберцового нерва в предплюсневом канале. Этот канал образован медиальной лодыжкой большеберцовой кости, медиальной поверхностью пяточной кости и фиброзной тканью, соединяющей указанные кости. В результате воспаления и утолщения проходящих в данном канале сухожилий либо вследствие деформаций стопы, вызванных артритами, может происходить сдавление подошвенных нервов с характерными клиническими проявлениями синдрома предплюсневого канала. Ему свойственны жгучие боли и парестезии на подошвенной поверхности стопы, особенно в медиальных отделах, усиливающиеся ночью, при ходьбе, пронации стопы, ношении тесной обуви и надавливании на область канала. Иногда боль иррадиирует вверх – в голени и бедра.

В отдельных случаях отмечается снижение чувствительности кожи подошвенной поверхности, а также атрофия и слабость мышц стопы.

Коленный сустав поражается при РА часто, что сопровождается обычно отчетливой болезненностью при движениях и пальпации. Припухлость в области сустава может быть связана как с синовиальной гипертрофией, так и с явными экссудативно-воспалительными изменениями. Баллотирование надколенника служит признаком внутрисуставного выпота. Для определения малого количества выпота используется следующий прием. Врач резко проводит указательным пальцем по медиальному краю сустава сверху вниз (чтобы сместить жидкость латерально), а затем сразу делает такое же движение вдоль латерального края. При этом волна жидкости направляется медиально, и ее удар вызывает резкое набухание кожи у внутреннего края надколенника. При вовлечении в процесс коленных суставов необходимо тщательно контролировать их функцию. Очень часто врачи не замечают начинающееся ограничение разгибания (в норме оно составляет 180°), которое без должных мероприятий прогрессирует и резко нарушает ходьбу. Привычка многих больных лежать с согнутыми коленями, что действительно уменьшает боль, вредна, так как способствует сгибательным контрак-

турам. Ревматоидное поражение сухожилий и связок, как и частая сопутствующая атрофия мышц (особенно четырехглавой мышцы бедра), может приводить к нестабильности коленных суставов и их вальгусному (чаще) или варусному положению. Эти изменения особенно заметны в положении стоя.

Если между полостью воспаленного коленного сустава и расположенными сзади него сумками икроножной и полуперепончатой мышц имеется сообщение, накопление экссудата может привести к образованию подколенной кисты Бейкера. В нормальном суставе давление несколько ниже атмосферного, но при наличии выпота движения в нем значительно повышают давление, что, с одной стороны, уменьшает синовиальный кровоток, а с другой способствует перемещению экссудата из суставной полости в кисту Бейкера. По-видимому, у ряда больных в области сообщения кисты и полости сустава существует клапанный механизм, позволяющий синовиальной жидкости поступать из сустава в кисту, но не в обратном направлении.

Киста Бейкера представляет собой округлое эластическое образование, кото-рое лучше всего заметно и пальпируется при разогнутом коленном суставе (рис. 7). Их диаметр чаще составляет 2-5 см, иногда значительно больше. При очень значительном повышении внутрисуставного давления киста Бейкера может разорваться, что сопровождается внезапной резкой болью в задних отделах голени, которая при этом становится отечной и болезненной при пальпации (рис. 8). Этот симптомокомплекс, нередко сочетающийся с субфебрильной температурой и умеренным лейкоцитозом, в ряде случаев ошибочно трактуется как тромбофлебит. Следует иметь в виду, что диагноз в подобных случаях может быть установлен введением в соответствующий коленный сустав рентгеноконтрастного вещества, которое у больных с разрывом кисты Бейкера обнаруживается в тканях голени.

Тазобедренный сустав. Традиционно считается, что тазобедренные суставы у взрослых больных РА поражаются редко; это объяснялось относительной скудостью в них синовиальной ткани. К сожалению, за последние годы эти суставы вовлекаются в процесс все чаще, что служит одной из наиболее серьезных причин инвалидности. Истинные причины такого учащения пока не выяснены.

Первыми признаками поражения тазобедренного сустава бывают боль в его области и в паху при движениях, быстро развивающееся прихрамывание и кажущееся укорочение соответствующей ноги (истинного укорочения не бывает, что устанавливают сравнением расстояния от передней верхней подвздошной ости до медиальной лодыжки на обеих ногах). Боль при поражении тазобедренного сустава может иррадиировать не только в пах, но и в ягодицу, бедро и область коленного сустава. Иногда иррадиирующая боль бывает настолько интенсивной, что первичная локализация поражения оценивается неправильно (в частности, полагают, что речь идет о ревматоидном синовите коленного сустава, хотя в действительности последний может быть интактным). Очень рано ограничивается объем движений из-за боли. Разгибание, вращение внутрь и особенно отведение ограничиваются раньше, чем сгибание, вращение наружу и приведение. Наиболее простой и явный признак участия тазобедренного сустава – боль в его области и ограничение движения при форсированном отклонении бедра кнаружи больным, находящимся в положении лежа на спине с согнутым коленным суставом.

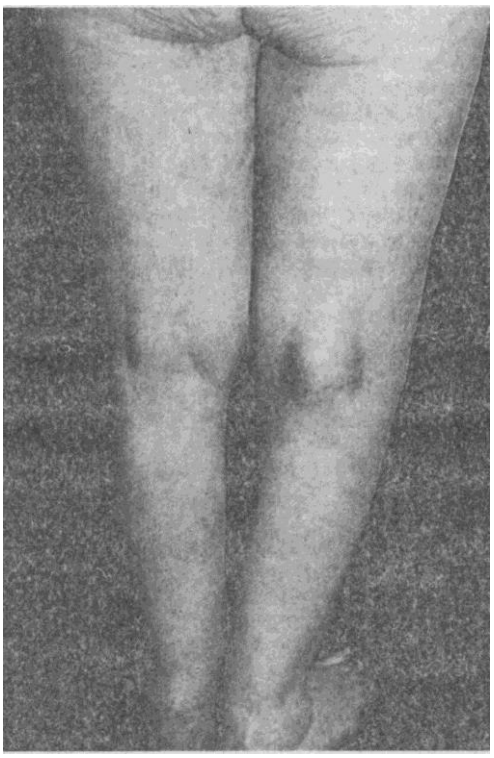

***Рис. 7** – Кисты Бейкера у больной ревматоидным артритом*

***Рис. 8** – Разрыв правосторонней кисты Бейкера с развитием болезненной припухлости в верхнемедиальном отделе голени*

При пальпации тазобедренного сустава иногда выявляют болезненность над большим вертелом – обычно из-за сопутствующего бурсита, а не собственно синовита. Внешняя припухлость почти всегда отсутствует в связи с толстым слоем мягких тканей, покрывающих сустав. Очень редко отмечаются небольшие выбухания: над передней проекцией сустава вследствие синовиальной гипертрофии или ниже паховой связки в результате образования кисты (в принципе аналогичной кисте Бейкера). Изредка подобная киста выдается в полость таза и несколько сдавливает мочевой пузырь, вызывая дизурию. Следует учитывать, что при значительном поражении тазобедренного сустава с ограничением его функции бывают заметны атрофия окружающих мышц бедра и уплощение ягодиц.

Наиболее бесспорным среди относительно ранних объективных признаков вовлечения тазобедренного сустава в патологический процесс является сужение его щели на рентгенограммах, обычно сочетающееся с остеопорозом. Все чаще приходится встречаться с развитием при РА асептического некроза головки бедренной кости, иногда с обеих сторон. Это осложнение часто связывают с кортикостероидной терапией, хотя оно нередко возникает и у больных, никогда не получавших этих препаратов, причем особенно часто у лиц с серонегативным РА. По-видимому, важным предрасполагающим фактором оказывается свойственный РА остеопороз, а в случаях с системными проявлениями заболевания – также васкулит (внутрикостных сосудов). В случаях особенно тяжелого поражения тазобедренного сустава асептический некроз бедренной головки сочетается с деструкцией хряща, полным исчезновением суставной щели и развитием protrusio acetabuli. Мы полагаем, что основной причиной деструкции бедренных головок в подобных случаях является собственно ревматоидный процесс, разрушающий хрящевую и костную ткань. Прочие факторы, в том числе

влияние кортикостероидов, могут иметь дополнительное значение, но в принципе необязательны. Весьма вероятно, что, несмотря на идентичность клинико-рентгенологической картины, обозначаемой как «асептический некроз», при РА и других заболеваниях (в частности, остеоартрозе), действительные патологические процессы в головке бедра у соответствующих больных различны.

Шейный отдел позвоночника. Среди сочленений позвоночника ри РА в процесс нередко вовлекаются суставы шейного отдела грудной и поясничный отделы практически никогда не поражаются. Поскольку основным исходным проявлением РА служит синовит, то неудивительно, что в шейном отделе позвоночника реже всего воспаляются межпозвоночные суставы, имеющие синовиальную мембрану, и несколько сумок с синовиальной выстилкой, которые расположены вокруг зубовидного отростка шейного позвонка и между окружающими его связками. Синовиты перечисленных локализаций могут приводить к эрозиям костей и связок и потере стабильности суставов. В частности, нестабильность атлантоаксиального сустава у ряда больных значительно ухудшает течение болезни из-за развития подвывихов атланта (обычно вперед, реже назад или вверх, еще реже – латерально). Возможны также подвывихи нижележащих шейных позвонков, иногда множественные. Ранее считалось, что подвывихи шейных позвонков при РА – большая редкость. Однако целенаправленное исследование шейного отдела позвоночника с использованием нескольких рентгенологических позиций (максимальное сгибание и разгибание шеи, рентгенография атлантоаксиального устава через открытый рот) и тем более компьютерной томографии позволило установить значительную частоту этой патологии. J. Winfield и соавт. (1981) даже при раннем РА обнаружили атлантоаксиальные подвывихи у 12% больных. Подвывихи чаще встречаются у женщин и бывают особенно выраженными у лиц: быстро прогрессирующим эрозивным серопозитивным РА. Предполагают, что они более тяжелы при систематическом назначении глюкокортикостероидов.

Прямой корреляции клинических проявлений с рентгенологическими не обнаруживают, этим объясняется представление об особой редкости смещения шейных позвонков при РА. Тем не менее, полное отсутствие боли в области шеи практически исключает подвывихи позвонков. Боль при артритах межпозвонковых суставов и тем более при подвывихах может иррадиировать в затылок, лопаточную область, одну или обе руки. Движения головой иногда вызывают парестезии, также иррадиирующие в руки. У ряда больных наблюдаются симптомы (головокружение, расстройства зрения), позволяющие предполагать вертебробазилярную недостаточность. Более тяжелые симптомы, определенно указывающие на смещение позвонков и артериальную недостаточность, включают парестезии лица и конечностей, нистагм, дизартрию. Слабость в руках и ногах свидетельствует о сдавлении сместившимся позвонком шейного отдела спинного мозга.

Пальпация шейного отдела позвоночника болезненна. Для установления нестабильности атлантоаксиального сочленения в переднезаднем направлении применяется следующий прием. Больному, сидящему с согнутой шеей, исследователь пальпирует левой рукой остистый отросток II позвонка, а правой рукой спереди надавливает на лоб. В норме левая рука при этом не ощущает какого-либо движения, а у больных с атлантоаксиальным подвывихом происходит короткое скользящее смещение головы назад.

Несмотря на сообщения о возможности серьезной неврологической патологии при ревматоидном поражении шейного отдела позвоночника (в частности, развитие тетраплегии, особенно после травм), тяжелые осложнения встречаются редко. Длительные наблюдения свидетельствуют, что даже выраженные атланто-аксиальные подвывихи достоверно не увеличивают общую тяжесть РА и смертность при нем [Pellucci P. et al., 1981].

Для диагностики важна рентгенография шейных позвонков в положении полного сгибания и разгибания. Для атлантоаксиального сустава рекомендуется также прямой снимок через открытый рот. Слабость поперечной связки атланта может быть установлена на боковой рентгенограмме – при этом увеличивается промежуток между зубовидным отростком II позвонка и передней дугой атланта (в норме расстояние между ними не превышает у женщин 2,5 мм, у мужчин – 3 мм). Артриты межпозвонковых суставов проявляются утратой четких костных контуров, сужением щелей и эрозированием. Сопутствующая нестабильность связок и позвонков может приводить к вторичным дегенеративным изменениям межпозвонковых дисков. Костные анкилозы у взрослых больных весьма редки, у детей встречаются чаще.

Крестцовоподвздошные суставы поражаются при РА не столь редко, но эти изменения клинически практически всегда бессимптомны. Рентгенологически могут обнаруживаться сужения суставной щели, эрозии, периартикулярный склероз и у единичных больных – анкилозирование. Обычно такое поражение бывает односторонним и встречается у больных с длительным течением типичного РА.

Изменения лобкового симфиза при РА редки (обычно встречаются при длительном течении заболевания). Клинические признаки, как правило, отсутствуют, изредка больные отмечают слабую непостоянную боль в лобковой области. При рентгенологическом исследовании обнаруживают маленькие эрозии, которые лучше определяются с помощью томографии.

Грудиноключичный, ключичноакромиальный, ключичноклювовидный и манубриостернальный суставы у больных РА нередко болезненны при пальпации или движениях рукой, но существенных функциональных расстройств, связанных с этими сочленениями, обычно не обнаруживают. Иногда отмечают их припухлость, легкий хруст при движениях, гипертермию кожного покрова. Целенаправленное рентгенологическое исследование (особенно томографическое), по данным некоторых авторов, позволяет обнаружить частое эрозирование данных суставов – в частности, грудиноключичного у 1/3 больных, а манубриостернального – у 1/4 [Good R., Goldenberg D., 1980]. Известны наблюдения, в которых боль в грудиноключичном суставе при РА была не локализованной, а разлитой, что вызывало предположение о ее кардиальном или плевральном происхождении. В целом клиническое значение ревматоидного поражения рассматриваемых суставов весьма малое.

Височночелюстной сустав. Умеренная боль, скованность и ограничение движений в этом суставе при откусывании пищи и жевании наблюдаются в разные периоды РА не менее чем у 10% больных, но, как правило, не отличаются значительной стойкостью и после обычной терапии обычно исчезают. Острая боль в височночелюстном суставе с его припухлостью и невозможностью плотно сомкнуть рот возникает очень редко. Иногда боль, связанная с этим суставом, иррадиирует в область лба, рта или уха, что приводит к ошибочному диагнозу. Рентгенологически в ряде случаев удается

обнаружить эрозии как на мыщелке нижней челюсти, так и на соответствующей суставной поверхности височной кости. Необходимо учитывать, что боль, хруст и ограничение движений в височночелюстном суставе у больных РА могут вызываться не этим заболеванием, а иными причинами (в частности, нарушениями прикуса).

Перстнечерпаловидные суставы гортани. Возможность вовлечения их в ревматоидный процесс обычно не принимается во внимание, хотя при гистологическом исследовании сравнительно часто обнаруживают изменения, типичные для РА. Клинические признаки артрита данной локализации встречаются редко и включают охриплость голоса, боль, иррадиирующую в уши, дисфагию, ощущение напряжения в горле при разговоре и глотании, одышку. С помощью ларингоскопии обнаруживают воспалительный отек черпаловидных хрящей и голосовых связок. При длительном течении артрита эти суставы могут анкилозироваться, и наблюдается паралич одной или обеих голосовых связок. Затруднение дыхания чаще усиливается по ночам; при сопутствующей респираторной инфекции оно может принять угрожающий характер и потребовать трахеотомии. Следует иметь в виду, что перечисленные выше патологические проявления, в частности охриплость голоса, при РА не всегда отражают воспаление перстнечерпаловидных суставов, но могут быть следствием других изменений – пареза возвратного нерва гортани в результате ревматоидного васкулита или развития ревматоидных узелков на голосовых связках.

ВНЕСУСТАВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Ревматоидные узелки

Ревматоидные узелки – один из самых частых внесуставных признаков РА, встречаются приблизительно у 10% больных с серопозитивным РА. Обычно они развиваются в подкожной клетчатке, причем особенно часто в местах, подверженных давлению и травматизации. Излюбленная локализация – область локтевого сустава и разгибательная поверхность предплечья (рис. 9). Нередко они располагаются на кистях рук в области межфаланговых и пястно-фаланговых суставов, а также в мягких тканях подушечек пальцев и на ладонях, наблюдаются также на стопах в местах давления обуви, в частности на пятках и вдоль пяточных сухожилии. У лиц, проводящих большую часть времени в положении сидя, узелки нередко обнаруживают на ягодицах и непосредственно над проекцией седалищных бугров; у больных, прикованных к постели, – в области затылка, лопаток, позвоночника, крестца. У лиц, носящих очки, узелки наблюдают иногда на переносице.

При подозрении на РА необходим целенаправленный поиск узелков, поскольку они могут быть единичными и мелкими, локализоваться в непривычных областях и тем самым ускользать от внимания врача или неправильно интерпретироваться. Этому способствует также тот факт, что ревматоидные узелки почти всегда безболезненны. Их чувствительность при пальпации, а тем более изъязвление или нагноение – большая редкость.

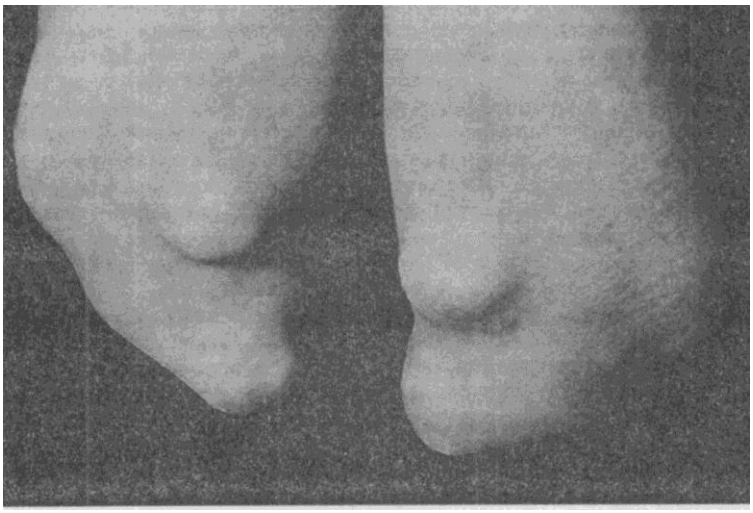

Рис. 9 *– Крупные ревматоидные узелки в области локтевых суставов*

Размеры узелков колеблются от нескольких миллиметров до 3-4 см в диаметре. Мелкие узелки иногда бывают настолько твердыми, что ошибочно принимаются за подагрические тофусы. Для более крупных характерна консистенция, напоминающая плотную резину. Изредка узелки воспринимаются как кисты, причем, иногда в их центре имеется некоторое количество жидкости. У многих больных узелки подвижны в подкожной клетчатке. Однако весьма часто они плотно фиксированы к подлежащей надкостнице или к фасциям и сухожилиям. В последнем случае это может приводить к надрывам или полным разрывам сухожилий (в частности, пяточного или разгибателей пальцев на тыле кисти).

Число узелков варьирует от одного до нескольких десятков. M. Ginsburg и соавт. (1975) описали особый вариант РА, характеризующийся очень скромными клиническими явлениями синовита в сочетании с многочисленными ревматоидными узелками, имеющими типичное гистологическое строение. Этот вариант, который авторы назвали ревматоидным нодулезом, в 90% случаев встречается у мужчин, причем чаще в возрасте старше 40 лет. Синовит бывает легко выраженным и иногда обратимым (типа «палиндромного ревматизма»). Рентгенологически нередко находят четкие внутрикостные кисты или небольшие эрозивные изменения. РФ обнаруживают в сыворотке крови в умеренном или высоком титре, что вообще свойственно практически всем больным с ревматоидными узелками. У некоторых больных отмечаются и сопутствующие висцеральные проявления, чаще легочные или плевральные. Ревматоидный нодулез следует рассматривать как своеобразный вариант РА, при котором конкретные внесуставные проявления выступают на первый план, оказываясь клинически более выраженными, чем симптомы синовита (аналогично ряду больных с синдромом Каплана, синдромом Фелти и др.). В то же время несомненно, что у ряда больных ревматоидный нодулез через несколько лет трансформируется в классический вариант РА с выраженным полиартритическим синдромом и прогрессирующей деструкцией суставов.

Имеются единичные описания у взрослых и детей изолированного развития, а затем полного исчезновения ревматоидных узелков типичного гистологического строения при отсутствии каких-либо суставных проявлений. У некоторых из этих больных в сыворотке крови обнаруживали РФ.

Внекожная локализация ревматоидных узелков встречается весьма редко, но ее возможность необходимо постоянно иметь в виду, поскольку у отдельных больных она оказывается причиной нестандартных клинических проявлений. Ревматоидные узелки обнаруживали в синовиальной мембране суставов (где иногда они достигали крупных размеров и затрудняли движения), мышцах, костях (способствуя их деструкуии) и сухожилиях, приводя изредка к их разрыву.

У большинства больных РА узелки клинически бессимптомны; это относится и к редким висцеральным локализациям. Однако в этом отношении возможны серьезные исключения, не говоря уже о реальных диагностических затруднениях. Так, единичные или множественные узелки в плевре и легких, особенно если они предшествуют явному артриту, вызывают мысль об онкологической патологии. Некоторые из них распадаются с возможностью прорыва в плевральную полость и образованием пневмоторакса.

В сердце узелки обнаруживали (обычно не клинически, а морфологически) в миокарде, перикарде и на клапанных створках. Соответствующими клиническими проявлениями были нарушения проводимости и недостаточность митрального или чаще аортального клапана.

Очень редко узелки развиваются в сетчатке с нарушением зрения и склере с опасностью ее перфорации. При локализации на голосовых связках возможны боли, охриплость голоса, дисфония и нарушение дыхания, хотя при РА эти признаки чаще связаны с поражением перстневидночерпаловидных суставов. Описаны также бессимптомные ревматоидные узелки в ЦНС, в связи с чем нельзя исключить потенциальную угрозу развития симптомов сдавления спинного мозга.

Таким образом, ревматоидные узелки, располагающиеся в подкожной клетчатке, являются одним из наиболее специфических признаков серопозитивного РА. Будучи в основном клинически бессимптомными, они, тем не менее, свидетельствуют о расширении плацдарма основного патологического процесса и, по мнению ряда авторов, указывают на более серьезный прогноз суставной патологии и болезни в целом. Это суждение, по-видимому, можно признать правильным лишь при общестатистической оценке; индивидуальное прогностическое значение ревматоидных узелков невелико. Дифференциальный диагноз различных узловатых образований у больных РА рассматривается в разделе «Диагноз».

Поражение мышц

Мышцы поражаются у большинства больных РА. Мышечная слабость и атрофия отмечаются не менее чем у 75% больных. Причиной этих симптомов служит уменьшение мышечной активности в связи с болью в суставах и особенно их контрактурами. Эта причина, однако, не может считаться единственной. Еще в 1873 г. J. Paget писал, что мышечная атрофия при РА пропорциональна не столько ограничению движений, сколько выраженности боли. Спустя почти столетие J. De Andrade (1968) доказал в эксперименте, что атрофия мышц у животных с артритами выражена сильнее, чем вызванная иммобилизацией. О том же свидетельствуют частые клинические наблюдения, касающиеся быстро развивающейся амиотрофии при тяжелом РА. Темпы ее развития при этом более быстрые, чем при обычной иммобилизации, тем более что в подобных случаях общий объем движений часто

остается немалым. Поэтому основными причинами мышечной патологии у больных РА следует считать как ограничение мускульной активности, так и катаболическое влияние воспалительного процесса (возможно, опосредуемое эффектом интерлейкина-1 и фактором некроза опухоли, вырабатываемых макрофагами). Последнее может значительно усугубляться сопутствующей лихорадкой, частым ухудшением аппетита, нерациональным питанием (в частности, бедным белками).

Несомненно, что у ряда больных возникает и собственно ревматоидный миозит, имеющий, однако, в большинстве подобных случаев весьма малое клиническое значение. Для его диагностики определяющую роль играет сочетание мышечных самостоятельных болей (особенно в сочетании с болью при пальпации соответствующих мышц), нарастание в крови уровня «мышечных» ферментов (трансаминаз, альдолазы и особенно креатинфосфокиназы) и воспалительных изменений при гистологическом исследовании мышечных биоптатов.

Трактовка данных биопсий вне связи с клиническими и биохимическими показателями должна быть очень осторожной. Микроскопический анализ мышечной ткани нередко обнаруживает сосудистые изменения и клеточные инфильтраты, формально соответствующие представлениям о воспалении, у лиц без какой-либо мышечной патологии. Возможно, что речь идет о реакции на транзиторные физиологические сдвиги (большее накопление молочной кислоты и т.д.). Не подтвердилось также мнение об относительной специфичности для РА так называемого узелкового полимиозита, представляющего собой узелковые клеточные инфильтраты диаметром 1-2 мм, обильно рассеянные в эндомизии и перимизии и состоящие из скоплений лимфоцитов и плазматических клеток, в редких случаях – тучных клеток, нейтрофилов и эозинофилов. L. Sokoloff и соавт. (1950) показали, что подобные изменения наблюдались у 56% больных РА, у 29% больных неревматическими заболеваниями и у 23% здоровых.

Повышение уровня мышечных ферментов в крови имеет большое значение для диагноза ревматоидного миозита. Однако необходимо принимать во внимание, что содержание этих ферментов у больных РА может повыситься также вследствие внутримышечных инъекций, мышечной биопсии, индивидуальных реакций на некоторые лекарства (хлорохин, ацетилсалициловая кислота, D-пени-цилламин) и даже значительной физической нагрузки. В связи с этим диагностика ревматоидного миозита надежна лишь при сочетании клинических симптомов с ферментемией и гистологическими воспалительными изменениями или (что менее убедительно) при комбинировании двух компонентов этой триады.

Четко очерченный синдром миозита у больных РА редок. Относительно чаще он встречается при ревматоидном васкулите, однако и в этих случаях (при локализации васкулита в мышцах) его клиническое значение обычно невелико. Поэтому особый интерес вызывает наблюдение Г.Н. Жуковской (1987) больного классическим серопозитивным и эрозивным РА (без васкулита), у которого миозит в течение длительного времени настолько превалировал над суставными проявлениями, что правильный диагноз был поставлен более чем через год.

Необходимо иметь в виду, что заметная мышечная патология у больных РА в редких случаях может быть связана с влиянием некоторых лекарств. Так, глюкокортикостероиды (прежде всего содержащие фтор – триамцинолон, дексаметазон), особенно при их длительном назначении в больших дозах, вызывают у отдельных боль-

ных так называемую стероидную миопатию. Ее симптомы обычно развиваются постепенно и относятся преимущественно к проксимальным мышцам ног, а затем и рук (боли, быстрая утомляемость, затруднения при подъеме на лестницу и при вставании с низкого стула). Эти симптомы нередко оцениваются как признаки обострения основного заболевания, что ведет к увеличению дозы стероидов и тем самым к усугублению миопатических проявлений. Уровень сывороточных мышечных ферментов при стероидной миопатии нормален. Ценный лабораторный признак – повышенное выделение креатина с мочой. При гистологическом исследовании мышц не обнаруживают достоверных воспалительных изменений; отмечаются лишь неспецифические дистрофические симптомы – потеря поперечной исчерченности, атрофия волокон и т.д. После уменьшения дозы гормональных препаратов и особенно полной отмены их признаки стероидной миопатии исчезают, чему способствует лечебная физкультура, направленная на упражнения для соответствующих мышц.

Назначение D-пеницилламина у некоторых больных может вызвать патологию мышц двух различных типов. Относительно чаще встречается синдром миастении (myasthenia gravis). Он проявляется в постепенном нарастании слабости различных мышечных групп с соответствующими функциональными нарушениями (слабость, утомляемость, диплопия, нарушения глотания и речи, птоз, затруднения при выполнении простых движений). Повышения уровня мышечных ферментов в крови и гистологической картины миозита не наблюдается. У некоторых больных определяются антитела к тканевым компонентам мышечных поперечных полос и к ацетилхолиновым рецепторам мышц (последнее обстоятельство может быть непосредственной причиной мышечной слабости). После отмены D-пеницилламина симптомы миастении постепенно исчезают; при недостаточном восстановлении мышечной силы назначают прозерин.

У единичных больных при назначении D-пеницилламина описано развитие истинного полимиозита с миалгиями, слабостью проксимальных мышц конечностей, нарастанием уровня мышечных ферментов и характерной гистологической картиной (инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, участки дегенерации и регенерации мышечных волокон). Для лечения этого осложнения необходимо отменить D-пеницилламин, в серьезных случаях – назначить глюкокортикостероиды.

Хлорохиновая миопатия также представляет собой очень редкое лекарственное осложнение. Она характеризуется постепенно прогрессирующей слабостью проксимальных мышц ног, затем – рук, позже – более дистальных мышечных групп. Уровень мышечных ферментов в крови может быть повышен. Характерный гистологический признак – вакуолизация мышечных волокон. Отмена хлорохина приводит к полному, но медленному выздоровлению. Назначение гидроксихлорохина (плаквенила) не вызывает миопатии. Таким образом, в основе изменений мышц при РА могут лежать принципиально различные причины: миозит, атрофия вследствие недостаточных упражнений, вызванные воспалительным процессом катаболические сдвиги в обмене веществ, недостаточное белковое питание и, наконец, редкие и сугубо индивидуальные (возможно, генетически обусловленные) реакции на определенные лекарственные препараты. Поэтому в каждом конкретном случае явной мышечной патологии у больного РА необходим соответствующий клинический и анамнестический анализ с определением в крови уровня мышечных ферментов; по показаниям проводят биопсию наиболее пораженных отделов мышц.

Поражение легких

Вопрос о собственно ревматоидной патологии органов дыхания в течение многих лет был дискуссионным; определенные противоречия в этом отношении сохраняются и до настоящего времени.

РА могут быть присущи четыре основных типа патологических изменений легких – плеврит, интерстициальный пневмонит, ревматоидные узелки и особый вариант пневмокониоза (синдром Каплана).

Плеврит – самое частое ревматоидное поражение легких. Он может встретиться на разных этапах заболеваний (включая самые ранние). Наблюдается чаще у мужчин и обычно не имеет клинических симптомов, обнаруживают его при плановом рентгнологическом исследовании в виде характерного накопления жидкости в плевральных полостях или остаточных явлений – плевральных сращений. Боль при дыхании, укорочение перкуторного звука, ослабление дыхания, шум трения плевры, одновременное повышение температуры отмечаются сравнительно редко и ввиду малой выраженности часто остаются вне поля зрения.

Выпот может накапливаться очень быстро и обычно бывает небольшим и двусторонним, редко наблюдается значительный односторонний экссудат. Экссудат имеет кислую реакцию (pH менее 7,0), содержание белка от 30 до 70 г/л (чаще 30-35 г/л), лейкоцитов менее $5 \cdot 10^9$/л с преобладанием лимфоцитов и иногда небольшой эозинофилией, содержание сахара менее 1,6-2,2 ммоль/л (30-40 мг%), активность ЛДГ выше, чем в сыворотке крови, при длительно существующем выпоте обнаруживают кристаллы холестерина. По иммунологической характеристике ревматоидный плевральный экссудат во многом напоминает синовиальную жидкость из воспаленного сустава. В нем закономерно обнаруживают аналогичные иммунные комплексы; РФ в титре, равном титру в сыворотке или превосходящем его; снижение содержания компонентов комплемента, особенно С4; нейтрофилы, фагоцитировавшие иммунные комплексы, т.е. аналоги рагоцитов синовиальной жидкости.

Обращает внимание часто обнаруживаемый низкий уровень сахара (иногда ниже 1,5 ммоль/л!) как в синовиальном, так и в серозном (плевральном и перикардиальном) экссудатах при РА. Эта важная в дифференциально-диагности-ческом отношении особенность может отражать повышенное потребление глюкозы при ревматоидном воспалении либо нарушение ее активного транспорта через биологические барьеры, свойственные именно этому заболеванию.

Выраженность воспалительной реакции в плевральной полости по сравнению с полостью сустава гораздо ниже как по клеточной характеристике плеврального выпота (меньшее количество лейкоцитов и нейтрофилов), так и по клиническому течению, которое обычно оказывается латентным. Течение ревматоидных плевритов обычно благоприятное. Как правило, они в течение нескольких месяцев подвергаются обратному развитию даже без специального лечения, хотя некоторые авторы считают целесообразным назначать кортикостероиды внутрь или внутриплеврально. Выраженный фиброз плевры с нарушением экскурсии легких, требующий хирургической декортикации, описан как очень редкое осложнение.

Плевральный выпот у больных РА может быть связан не только с ревматоидным плевритом. Нередко речь идет о транссудате у больных с недостаточностью кровооб-

ращения вследствие различных причин, в том числе и недиагностированного ревматоидного слипчивого перикардита. Следует помнить и о других типах плеврита – туберкулезном, метапневмоническом и т.д. Бурный односторонний экссудативный плеврит у больного РА (особенно ослабленного, длительно получающего кортикостероиды) на фоне высокой температуры и ознобов очень подозрителен в плане эмпиемы, которая может развиться на фоне истинного ревматоидного плеврита. В подобных случаях весьма информативно исследование плеврального выпота – при транссудате низкий уровень белка и лейкоцитов, нормальное содержание сахара, ЛДГ и холестерина; при эмпиеме – лейкоцитоз выше $50\text{-}60 \cdot 10^9$/л, положительные бактериологические данные и т.д.

Интерстициальный пневмонит (диффузный легочный фиброз, фиброзирующий альвеолит) относительно чаще встречается у больных РА с прогрессирующим суставным процессом и высоким титром РФ и другими признаками иммунологической активности (противоядерные антитела, криоглобулины, нарастание иммунных комплексов [CervantesPerez P. et al., 1980]. Общая частота данного синдрома при РА невелика – около 1,5%, что не раз вызывало сомнения в патогенетической основе такого сочетания. Однако результаты биопсии легочной ткани и анализа альвеолярного экссудата (инфильтрация нейтрофилами и эозинофилами, нарастание IgG), положительная динамика этих результатов после лечения преднизолоном и отмеченный выше параллелизм с уровнем РФ и другими иммунологическими показателями позволяют полагать, что связь данной патологии с ревматоидным процессом не случайна. Это мнение подкрепляется также нередким сочетанием интерстициального пневмонита с другими системными проявлениями РА и наибольшей частотой при синдроме Фелти.

Основные клинические признаки рассматриваемого синдрома – сухой кашель и медленно прогрессирующая одышка, влажные хрипы в нижних отделах легких без значительного изменения характера дыхания и притупления перкуторного звука; на поздних стадиях – цианоз и другие симптомы легочно-сердечной недостаточности. Сравнительно часто обнаруживают утолщения концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» и изменения ногтей типа «часовых стекол». Показатели функции легких (жизненная емкость, интенсивность газообмена и др.) снижаются, иногда очень значительно.

Рентгенологически на первых этапах отмечается усиление интерстициальной структуры легких, затем появление на этом фоне «пушистого» рисунка, характерного для экссудативного альвеолита. Все изменения наиболее выражены в нижних долях, верхушки почти никогда серьезно не поражаются. По мере прогрессирования патологического процесса формируется типичная клиника диффузного легочного фиброза с рентгенологической картиной «пчелиных сотов» (сочетание выраженного фиброза с мелкими участками повышенной воздушности в базальных отделах).

В литературе имеется тенденция связать отдельные случаи интерстициального пневмонита с некоторыми антиревматическими средствами – препаратами золота, D-пеницилламином, метотрексатом, циклофосфамидом и даже бутадионом. Трактовка подобных наблюдений весьма сложна. Следует исходить из того, что интерстициальный пневмонит при РА заведомо чаще развивается вне связи с какой-либо терапией. Случаи, где такая связь предполагается, являются редким исключением. Мы считаем, что у соответствующих больных речь идет об индивидуальной (по-видимому, иммунной) реак-

ции на лекарственный препарат. Это мнение косвенно подтверждается тем, что все перечисленные лекарства способны вызывать спектр иммунных реакций, а также принципиальной обратимостью легочной патологии после отмены соответствующего препарата (в отличие от интерстициального пневмонита, развившегося при РА вне явной связи с экзогенным агентом).

Таким образом, рассматриваемый синдром имеет, по-видимому, различную патогенетическую основу: у одних больных он в большей степени отражает основной патологический процесс, у других – иммунную реакцию на лекарственные средства.

Ревматоидные узелки, которые могут иметь различную висцеральную локализацию, довольно редко обнаруживают в легких. Как правило, речь идет о случайной рентгенологической находке у мужчин, больных классическим РА с высоким содержанием в сыворотке крови РФ. Количество ревматоидных узелков в легких варьирует от одного до десятков, а размеры – от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Их расположение чаще субплевральное, нередко в верхних отделах. Как правило, они не сочетаются с такими свойственными РА легочными проявлениями, как диффузный фиброз легких и экссудативный плеврит. В редких случаях возможно разрушение узелка с кровохарканьем и образованием небольших каверн, а при плевральной локализации – возникновение пневмоторакса. У большинства больных ревматоидные узелки в легких подвергаются обратному развитию независимо от лечения.

В диагностически трудных ситуациях (появление узелков до симптомов артрита) показана биопсия, с помощью которой обнаруживают в подобных случаях гистологическую картину, типичную для ревматоидного узелка любой локализации, – центральный некроз, палисадоподобное расположение эпителиоидных клеток, инфильтрацию лимфоцитами и моноцитами и облитерирующий васкулит.

Синдром Каплана, впервые описанный в 1953 г. у шахтеров, по существу представляет собой разновидность описанного выше узловатого поражения легких. К особенностям его относят сочетание множественных и обычно крупных (более 1 см в диаметре) ревматоидных узелков в легких с пневмокониозом. Эти узелки часто распадаются с образованием полостей или кальцифицируются. Полагают, что обильно поступающие в легкие частицы пыли (угольной, асбестовой, кремниевой и др.) могут повреждать легочную ткань, что у больных РА способствует образованию в этих очагах ревматоидных узелков.

Среди шахтеров с пневмокониозом, заболевших РА, синдром Каплана встречается, по данным некоторых авторов, в 25% случаев. Как правило, это больные с высоким уровнем РФ в сыворотке крови и частым развитием подкожных узелков.

Нередко синдром Каплана предшествует клиническим проявлениям РА, а у ряда больных легочная патология остается изолированной и суставные симптомы вообще не развиваются. Однако и в этих случаях у большинства больных в сыворотке крови обнаруживают РФ.

Функция легких при синдроме Каплана нарушается незначительно.

Факторы риска относительно развития при РА именно легочных изменений широко обсуждаются в литературе. Правомерность самой постановки этого вопроса очевидна на примере синдрома Каплана, для возникновения которого бесспорным фактором риска (как и фактором патогенеза) является контакт с минеральной пылью. К другим важным факторам риска можно уверенно отнести мужской пол, наличие

синдромов Фелти или Шегрена. Для развития интерстициального пневмонита, по мнению многих авторов, серьезное предрасполагающее значение имеют курение, высокая воспалительная и иммунологическая активность ревматоидного процесса [Hyland R. et al., 1983], пожилой возраст и сопутствующие неспецифические легочные инфекции. Высказываются предположения о предрасполагающей роли HLADR4 и HLADR3, а также гетерозиготного носительства генов, ответственных за угнетение ингибиторов протеаз.

Мы уже отмечали, что в единичных случаях интерстициальный пневмонит может быть реакцией на длительно действующие антиревматоидные препараты – соли золота и D-пеницилламин, причем после отмены эгих лекарственных средств легочные изменения подвергаются обратному развитию. Аналогичные соображения высказывались также по поводу иммунодепрессантов – циклофосфамида, метотрексата и хлорбутина (но не азатиоприна), хотя в этих случаях нельзя полностью исключить активирование ими легочной инфекции. При назначении D-пеницилламина описывались также острые облитерирующие бронхиолиты, в том числе с летальным исходом. Этот синдром, однако, очень редко наблюдается и у больных РА, не лечившихся данным препаратом; его действительная связь с заболеванием не вполне ясна (не исключается острая интеркуррентная вирусная инфекция). Облитерирующий бронхиолит характеризуется быстро прогрессирующей одышкой, сухим кашлем, диффузными влажными хрипами и свистящими хрипами на середине выдоха. Рентгенологическая картина может быть нормальной; функция легких резко ухудшается.

Следует также иметь в виду, что при назначении D-пеницилламина может развиться как синдром Гудпасчера с легочными инфильтратами, так и миастения, которая в случае поражения дыхательных мышц способна привести к дыхательной недостаточности и быстрому летальному исходу.

Однако, несмотря на все изложенное, истинное значение лекарственных препаратов как факторов риска легочных изменений при РА настолько невелико, что при выборе терапии эти соображения практически не учитываются.

Поражение сердца

Несмотря на высокую частоту поражения сердца по данным патоморфологических исследований (30-50%), кардиальная патология при РА весьма редко становится клинической проблемой. Больные с длительным течением болезни сравнительно часто жалуются на сердцебиение и умеренную боль в области сердца, но эти симптомы, как правило, бывают преходящими и обычно объясняются неврогенными влияниями, частой сопутствующей анемией и нерезко выраженной миокардиодистрофией (вследствие хронического воспалительного процесса и свойственного ему повышенного катаболизма белков). Несомненно, однако, что у ряда подобных больных в действительности имеет место один из рассматриваемых ниже вариантов ревматоидного поражения сердца.

Ревматоидный перикардит клинически проявляется очень редко, причем почти всегда у молодых лихорадящих больных с высоким титром РФ, подкожными узелками, анемией и значительно повышенной СОЭ. Общая длительность болезни не имеет определяющего значения; в отдельных случаях перикардит бывает первым симптомом заболевания. Каких-либо специфических клинических признаков не отмеча-

ется. При большом скоплении экссудата в сердечной сумке наблюдаются тахикардия, одышка, экстрасистолия, набухание шейных вен, повышение венозного давления, расширение тени сердца и признаки застоя в легких на рентгенограммах. У отдельных больных возможно постепенное развитие правожелудочковой недостаточности в связи с медленным формированием слипчивого перикардита. Для подобных случаев характерно сочетание явных признаков декомпенсации сердца (отеки, значительное увеличение печени) с нормальными или несколько увеличенными размерами сердца.

Основным методом диагностики перикардита (как экссудативного, так и слипчивого) у больных РА служит эхокардиография. По данным разных авторов, она позволяет обнаружить выпот в перикарде при этом заболевании у 15-40% больных, т.е. приблизительно с такой же частотой, как при патологоанатомическом исследовании. Поскольку у большинства больных ревматоидный перикардит протекает бессимптомно и не имеет отрицательного прогностического значения, эхокардиографическое обследование всех больных РА необязательно. В то же время оно необходимо у лиц даже с минимальными признаками кардиальной патологии.

В перикардиальном экссудате при РА находят высокое содержание белка (от 4 до 10 г/л), лейкоцитоз (от 10 до 30·109/л), низкий уровень сахара (менее 2,2 ммоль/л). В ряде случаев обнаруживают РФ, иммунные комплексы, лимфокины, кристаллы холестерина; уровень комплемента иногда снижен. В отличие от других нозологических вариантов экссудативного перикардита (бактериального, опухолевого) для РА очень характерно сочетание повышенного уровня ЛДГ и γ-глобулинов со значительным снижением содержания сахара. С клинических позиций для дифференциальной диагностики важно, что ревматоидный экссудативный перикардит хорошо поддается лечению глюкокортикоидами.

Миокардит, часто обнаруживаемый при гистологическом исследовании у больных РА, в большинстве случаев протекает латентно и не может быть распознан ни клинически, ни с помощью современных инструментальных методов исследования. Заметного влияния на функцию сердца, а тем самым и на прогноз болезни в целом он при этом не оказывает.

Диффузный миокардит, иногда с некрозом мышечных волокон, вызывающий развитие недостаточности кровообращения с угрозой летального исхода, встречается чрезвычайно редко. Ему свойственны расширение полостей сердца по данным эхокардиографии и рентгенографии, аритмии, значительные изменения интервала S-T на ЭКГ, признаки застоя в большом и малом круге кровообращения. Возможно образование пристеночных внутрисердечных тромбов с последующей эмболизацией. У отдельных больных крупные ревматоидные узелки, расположенные в толще сердечной мышцы и не дающие, как правило, клинических симптомов, могут некротизироваться, что приводит к перфорации миокарда. Подобные случаи являются казуистикой.

При развитии у больного РА недостаточности кровообращения, резистентной к обычной терапии, следует иметь в виду возможность вторичного амилоидоза сердца.

Клинически бессимптомные нарушения проводимости (обычно умеренное удлинение интервала P-Q на ЭКГ и небольшое замедление внутрижелудочковой проводимости) встречаются у больных РА в 3-5% случаев. Их причины могут быть

различными: очаги интерстициального воспаления, ревматоидные узелки, очаги фиброза, артериит (мелких сосудов). Полная предсердно-желудоч-ковая блокада и приступы Адамса-Стокса-Морганьи крайне редки.

Вальвулит, как и другие ревматоидные поражения сердца, является частой гистологической находкой, но имеет сравнительно небольшое клиническое значение. Ревматоидные пороки сердца наблюдал каждый опытный ревматолог. Относительно чаще встречается умеренно выраженная недостаточность митрального клапана [Roberts W. et al., 1973], не имеющая каких-либо специфических проявлений. Митральный стеноз развивается крайне редко. Хорошо известны также аортальные ревматоидные пороки, причем стеноз более редок. Недостаточность аортального клапана обычно нерезко выражена, но у некоторых больных РА в отличие от ревматизма описано бурное прогрессирование клапанных изменений (по-видимому, за счет распада располагавшегося в створке клапана ревматоидного узелка), что требовало экстренного хирургического вмешательства [Newman J., Cooney L., 1980].

Патология коронарных артерий. Артериит мелких ветвей коронарных артерий, встречающийся при гистологическом исследовании у 15-20% больных РА, почти никогда не проявляется клиническими и электрокардиографическими симптомами коронарной недостаточности. Воспалительное поражение крупных коронарных артерий с характерной клиникой и тем более с тромбозом представляет собой исключительную редкость. Стенокардия и инфаркт миокарда у больных РА практически всегда оказываются результатом сопутствующего атеросклероза. Предположение об артериите как причине ангинозных болей или инфаркта представляется обоснованным лишь в редких случаях злокачественного протекающего РА с очевидными признаками генерализованного васкулита.

Частота коронарного атеросклероза у больных РА не меньше, чем у контрольных обследованных того же возраста и пола. В то же время инфаркт миокарда встречается при РА достоверно реже [Czaplicky S. et al., 1978]. С наибольшим основанием это может быть объяснено частым и длительным приемом НПВП, которые тормозят агрегацию тромбоцитов и тем самым препятствуют образованию тромбозов (в том числе коронарных).

Поражение нервной системы

Патология нервной системы у больных РА обусловлена почти исключительно либо сдавлением нервных стволов, либо их сосудистым поражением. Компрессионные нейропатии лежат в основе описанных выше синдромов запястного и предплюсневого каналов. Клиника сосудистых (ангиопатических) нейропатий излагается в разделе «Ревматоидный васкулит», поскольку периферические сенсорные и особенно сенсорно-моторные нейропатии при РА являются отражением васкулита. Эти представления были неоднократно подкреплены обнаружением бесспорных признаков эпиневрального артериита у больных с ревматоидной нейропатией. При этом в стенках некротизированных артерий отмечались отложения IgM и IgG, комплемента и РФ. Существует мнение, что наиболее легкие формы ревматоидных нейропатии (в частности, чисто сенсорные, не сопровождающиеся двигательными расстройствами) могут быть вызваны не истинным васкулитом, а значительным неспецифическим

повышением сосудистой проницаемости с выходом из капилляров белков, которые затрудняют диффузию питательных веществ к нервным волокнам.

Невриты черепных нервов чрезвычайно редки, по-видимому, в связи с их обильным кровоснабжением. Воспалительные поражения сосудов ЦНС с церебральными кровоизлияниями и тромбозами, являющиеся компонентом тяжелого системного ревматоидного васкулита, в наши дни также исключительно редки.

Несмотря на сравнительно частое развитие при РА вторичного амилоидоза, амилоидные нейропатии этому заболеванию не свойственны (хотя они нередко встречаются при иных формах амилоидоза).

Офтальмологическая патология

Наиболее частым офтальмологическим проявлением РА, встречающимся приблизительно у 10% больных, служит сухой кератоконъюнктивит. Для некоторых авторов этой патологии оказывается достаточно для диагностирования синдрома Шегрена; другие же полагают, что диагноз синдрома Шегрена требует одновременного наличия и ксеростомии.

Характерно, что с выраженностью симптомов сухого кератоконъюнктивита коррелируют возраст больных и длительность РА, но не тяжесть артрита как такового. У ряда больных сухой кератоконъюнктивит не вызывает жалоб. В большинстве случаев, однако, отмечаются сухость, жжение и ощущение «песка» в глазах, светобоязнь, недостаточное слезоотделение (на первых этапах оно, напротив, может быть избыточным). Характерно вязкое слизистое отделяемое из обоих глаз, скапливающееся у внутренних углов глазной щели, иногда наблюдается редкое мигание. Больные склонны к местному присоединению вторичной инфекции. Сравнительно часто при РА, особенно у женщин моложе 30 лет, встречается эписклерит, характеризующийся небольшой болью и покраснением (обычно сегментарным). Сосуды в зоне покраснения расширены, но сохраняют радиальное направление; при назначении капель с адреналином сосуды суживаются и гиперемия уменьшается. Специального лечения эписклерит не требует, его симптомы исчезают самостоятельно и сравнительно быстро (в течение 1-20 дней), иногда наблюдаются рецидивы. Реже отмечается узелковый эписклерит с образованием в воспаленной области одного или нескольких мелких ревматоидных узелков.

Этот вариант также проходит самостоятельно, но местное (в виде капель) применение кортикостероидов может ускорить его обратное развитие.

Склерит при РА очень редок, но протекает тяжелее и угрожает серьезными последствиями. Его основные клинические симптомы – сильная боль и выраженное покраснение склеры с пурпурным, иногда с серо-голубым оттенком. Сосуды значительно расширены, извиты и не суживаются при назначении капель с адреналином (рис. 10). Особенно сильная боль возникает при нодулярном склерите с развитием в склере одного или нескольких темно-красных неподвижных ревматоидных узелков. Прогрессирующее увеличение узелка по периферии служит опасным признаком, поскольку это может привести к ослаблению стенки глаза и пролапсу внутриглазного содержимого. Перфорация угрожает развитием эндофтальмита и потерей глаза. Весьма тяжело протекает некротизирующий склерит, приводящий к очаговому разрушению ткани склеры с выбуханием (стафиломой) ее глубоких слоев (так называемая scleromalacia perforans). Осложнениями склерита у отдельных больных бывают

остаточные дефекты склеры, небольшие обратимые изменения сетчатки, катаракта, глаукома, крайне редко – увеит (как результат распространяющегося воспаления склеры).

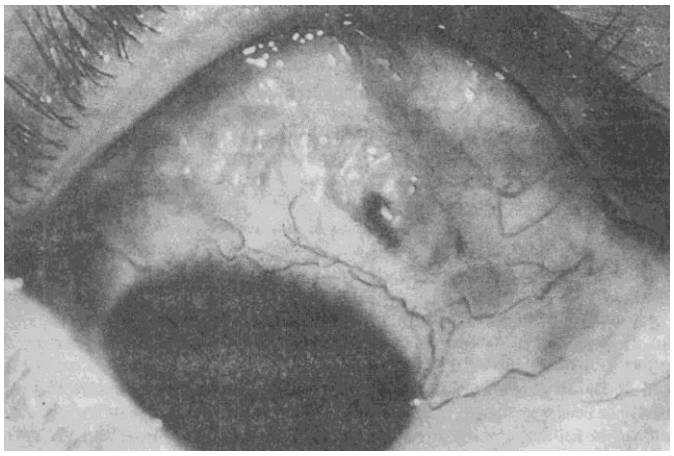

Рис. 10 *- Ревматоидный склерит*

В отличие от кератоконъюнктивита и эписклерита склерит в большинстве случаев коррелирует с более тяжелым течением РА и его системными проявлениями, оказываясь у ряда больных первым признаком серьезного обострения заболевания. Склерит может рассматриваться как определенный прогностический признак: летальность у больных РА и со склеритом выше, чем у больных без склерита.

Ирит и иридоциклит нехарактерны для РА и их наличие заставляет усомниться в этом нозологическом диагнозе.

Необходимо иметь в виду, что у некоторых больных глазная патология может быть вызвана антиревматическими средствами – кортикостероидами (катаракта, глаукома), хинолиновыми (отложения препарата в роговице, ретинопатия), препаратами золота (аллергические конъюнктивит и блефарит, отложения в роговице, очень редко – отложения в хрусталике, краевой язвенный кератит, ирит).

Диагноз глазной патологии при РА достоверно устанавливается окулистом, соответствующая терапия должна назначаться и контролироваться совместно окулистом и ревматологом.

Изменения системы кроветворения

При исследовании костного мозга у больных РА обнаруживают в большинстве случаев характерные, но неспецифические изменения. Прежде всего, это умеренный плазмоцитоз (обычно не превышающий 5-7%), обнаруживающий параллелизм с активностью болезни и рассматриваемый как отражение повышенной активности В-системы иммунитета. Закономерно наблюдаются также такие неспецифические признаки, как повышение коэффициента лейко: эритро (отношение числа всех форм гранулоцитов миелограммы к сумме ядерных клеток эритробластического ряда) более 4 и нарастание костномозгового индекса нейтрофилов (отношение суммы нейтрофильных промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов к сумме нейтрофильных палочкоядерных и сегментоядерных) выше 0,8. Индекс созревания эритронормобластов (отношение гемоглобинсодержащих ядерных клеток эритро-

поэза к сумме всех этих клеток), равный у здоровых людей 0,8-0,9, существенно не отличается.

Общее количество костномозговых клеток, а также процентное содержание лимфоцитов и эозинофилов, как правило, не отличается от нормального. Таким образом, при анализе миелограмм у больных РА обнаруживают лишь небольшой плазмоцитоз и некоторое «раздражение» лейкоцитарного ростка. Серьезной гематологической патологии при этом не регистрируется. В то же время при исследовании периферической крови наблюдаются более закономерные изменения.

Анемия – самое частое внесуставное проявление РА. Она встречается в развернутой стадии болезни не менее чем у 30% больных и в большинстве случаев бывает умеренной (90-110 г/л). Ввиду медленного развития анемии больные обычно хорошо приспосабливаются к ней, в частности, за счет увеличения ударного объема сердца и часто наблюдаемого учащения сердечных сокращений. Тем не менее, необходимо учитывать, что при выраженной анемии именно она может быть причиной общей слабости, легкой утомляемости, головокружения, а у лиц со значительным коронарным или церебральным атеросклерозом – причиной соответствующих ишемических расстройств. Как правило, анемия нормо или гипохромная и нормоцитарная, количество ретикулоцитов в пределах нормы.

Основной причиной анемии при РА является хронический воспалительный процесс, а не какие-либо специфические нозологические особенности. Поэтому наиболее существенные черты анемии у больных РА и другими хроническими воспалительными заболеваниями оказываются тождественными. В этом же смысле показательно, что выраженность анемии коррелирует не столько с длительностью болезни, сколько со степенью ее клинической активности – в частности, лихорадкой, количеством воспаленных суставов, интенсивностью синовитов и т.д.

Конкретные причины анемии при РА, как и при других заболеваниях, сочетающихся с хроническим воспалением, разнообразны, но на первом месте среди них нарушение утилизации железы. Уровень железа в крови обычно заметно снижен. Важнейшей особенностью рассматриваемой патологии является тот факт, что в отличие от обычных железодефицитных анемий (при кровопотере и т.д.) гипоферремия вызвана не уменьшением общего количества железа в организме, а его задержкой в макрофагальной (ретикулоэндотелиальной) системе, которая при РА отличается признаками гиперплазии и повышенной функции.

Значительная часть железа из распадающихся «старых» эритроцитов, которое в норме быстро связывается с белком-переносчиком трансферрином и доставляется им к нормобластам костного мозга, у больных РА остается в виде запасов в органах ретикулоэндотелиальной системы. Таким образом, несмотря на увеличение запасов железа, снабжение им костного мозга оказывается сниженным. В соответствии с этим в тканях и сыворотке крови резко нарастает уровень ферритина – белка, содержащего «железо запасов», мало участвующего в активном метаболизме. В то же время содержание трансферрина, участвующего в доставке железа клеткам костного мозга, снижается. Полагают, что уровень железа в плазме уменьшается также вследствие его связывания с лактоферрином – белком, находящимся в гранулах нейтрофилов. Последние в процессе ревматоидного воспаления распадаются в больших количествах, в связи с чем нарастает и уровень лактоферрина, образующего с железом относительно инертные (в функциональном отношении) комплексы.

Среди других причин анемии, имеющих явно меньшее значение и встречающихся у небольшого числа больных, рассматривают уменьшение синтеза эритропоэтина (или сниженную реакцию на него костного мозга), небольшое увеличение объема плазмы с относительным уменьшением общего объема эритроцитов, умеренное укорочение длительности жизни эритроцитов с симптомами легкого гемолиза. Значение этих механизмов, однако, признается не всеми авторами, и результаты соответствующих исследовании нередко противоречивы.

Истинный аутоиммунный гемолиз с быстрым и значительным снижением уровня гемоглобина и положительной пробой Кумбса встречается очень редко. Он может быть вызван как холодовыми агглютининами типа IgM, так и тепловыми антителами класса IgG.

У отдельных больных отмечается макроцитарная анемия, поддающаяся терапии витамином Bia. Описана мегалобластическая анемия вследствие дефицита фолиевой кислоты. Тем не менее, нет достаточных оснований для предположения о закономерной патогенетической связи этих расстройств с основным заболеванием.

Помимо анемии, связанной с плохо реализуемым накоплением железа в ретикулоэндотелиальной системе, при РА очень часто наблюдается и истинная железодефицитная анемия. Она вызвана, прежде всего увеличенной потерей крови через желудочно-кишечный тракт вследствие раздражающего или эрозирующего влияния кортикостероидов и НПВП. Нередко имеет значение усиление менструальных кровотечений в связи с назначением кортикостероидов (в том числе гидрокортизона и особенно кеналога внутрисуставно). Накопление внутриклеточного ферритина и уменьшение уровня трансферрина могут тормозить связывание железа с клетками пищеварительного тракта, а тем самым и его всасывание.

Анемия у больных РА отчасти может быть связана со специфическими свойствами применяемых лекарственных препаратов, следует иметь в виду также более редкие или менее доказанные возможности. Так, НПВП тормозят синтез простагландинов, которые способны стимулировать эритропоэз. Назначение сульфасалазина у единичных больных вызывает фолиеводефицитную анемию. Угрожающая жизни апластическая анемия, встречающаяся при РА очень редко, почти всегда связана с назначением препаратов золота, бутадиона, D-пеницилламина или иммунодепрессантов. Значительно чаще применение иммунодепрессантов приводит к развитию нормохромной анемии, не имеющей существенного клинического значения и нередко исчезающей на фоне продолжающегося лечения (особенно при продолжительном лечебном эффекте).

Изменения числа лейкоцитов и лейкограммы не закономерны. Нейтрофильный лейкоцитоз, нередко с умеренным сдвигом влево, обычно встречается в следующих случаях:

- при выраженных обострениях РА с максимальной активностью процесса (особенно у детей и лиц молодого возраста);
- при назначении кортикостероидов, причем у ряда больных нейтрофильная реакция оказывается очень выраженной и стойкой;
- у больных системным ревматоидным васкулитом.

Стойкая лейкопения вследствие снижения нейтрофилов – типичный признак синдрома Фелти. У большинства больных РА число лейкоцитов нормальное или умеренно сниженное (отчасти в результате лекарственной терапии – иммуноде-

прессантами, НПВП и т.д.). Лейкограмма почти всегда нормальна, при развитии лейкопении (обычно за счет нейтрофилов), как правило, наблюдается относительный лимфоцитоз.

У немногих больных отмечается эозинофилия выше 5%. Специального значения этот симптом обычно не имеет, хотя отдельные авторы полагают, что он чаще встречается у больных с висцеральными ревматоидными изменениями и васкулитом, в связи с чем должен вызывать соответствующую настороженность. Сравнительно часто эозинофилия сопутствует ауротерапии, сочетаясь с нарастанием уровня IgE, и иногда свидетельствуя о возможном развитии аллергических реакций на препараты золота.

Изменения тромбоцитов. Весьма характерен тромбоцитоз выше $400 \cdot 10^9$/л, встречающийся приблизительно у 15% больных РА и обнаруживающий отчетливый параллелизм с клиническими и лабораторными показателями активности заболевания. В миелограммах при этом отмечается увеличение числа мегакариоцитов с активной отшнуровкой тромбоцитов. При снижении активности болезни число тромбоцитов нормализуется или приближается к норме. Как и анемия, тромбоцитоз у больных РА не может считаться характерным признаком болезни как таковой, а является неспецифической реакцией на воспалительный процесс. Продукты последнего (в частности, вырабатываемые макрофагами) оказываются, по-видимому, стимуляторами тромбоцитопоэза. Не подтверждается точка зрения на тромбоцитоз как на компенсаторную реакцию в связи с повышенным потреблением тромбоцитов вследствие усиленного внутрисосудистого свертывания. Последнее, вопреки ряду публикаций, не свойственно РА.

Гипертромбоцитоз, не соответствующий активности болезни, вызывает подозрение на латентное сопутствующее заболевание, которое может сопровождаться этим симптомом (злокачественные опухоли, миелопролиферативные заболевания, хронические инфекции). У отдельных больных тромбоцитоз служит реакцией на назначение кортикостероидов (как и лейкоцитоз).

Несмотря на частое повышение уровня тромбоцитов, тромбоэмболические осложнения при РА очень редки. По-видимому, это объясняется снижением функции тромбоцитов благодаря влиянию НПВП, которые угнетают синтез простагландинов и тромбоксанов и тем самым тормозят агрегацию тромбоцитов – один из основных этапов образования тромбов. Хинолиновые препараты в исследованиях in vitro уменьшают агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ и коллагеном, но в клинических условиях подобный эффект не наблюдается.

Тромбоцитопения при РА встречается редко. В подобных случаях следует рассмотреть вопрос о ее возможной связи с проводимым лечением (прежде всего иммунодепрессантами). Истинный синдром Верльгофа со снижением числа тромбоцитов ниже $40 \cdot 10^9$/л и кровоточивостью наблюдается чрезвычайно редко и обычно бывает аутоиммунной реакцией на такие лекарственные препараты, как D-пеницилламин, левамизол и препараты золота.

Изменения свертываемости и вязкости крови. Клинически значимая патология гемостаза встречается при РА очень редко. Тромбоцитоз как один из факторов риска тромботических осложнений уравновешивается за счет антиагрегационного влияния НПВП. Эффект последних иногда проявляется в заметном удлинении

времени кровотечения, особенно выраженном при назначении ацетилсалициловой кислоты [Nadell J. et al., 1974].

У отдельных больных причиной кровоточивости оказывались своеобразные ингибиторы естественных факторов свертывания в крови. Один из них – антитела класса IgG к антигемофилическому глобулину (фактору VIII), вызывающие удлинение частичного тромбопластинового времени и серьезные геморрагические проявления (соответствующие клинической гемофилии), включая кровоизлияния в полость суставов и в крупные мышцы. Эти весьма редко обнаруживаемые антитела почти всегда находили только у больных, страдающих РА в течение многих лет.

У нескольких больных РА был описан так называемый волчаночный антикоагулянт, который значительно чаще обнаруживают при СКВ. Он представляет собой аутоантитело к комплексному активатору протромбина, состоящему из фактора Ха, фактора V, ионов кальция и фосфолипида. Его наличие сопровождается удлинением частичного тромбопластинового и протромбинового времени.

Считают, что волчаночный антикоагулянт при РА не вызывает серьезной кровоточивости, но может стать ее причиной при сочетании с иными дефектами в системе гемостаза.

К редкой патологии при РА относится синдром повышенной вязкости, проявляющийся лишь у тех больных, у которых вязкость сыворотки крови превышает вязкость воды в 4-5 раз (в норме это соотношение составляет 1,4-1,8).

Клиническими признаками данного синдрома в связи с развивающимся венозным стазом (особенно в ЦНС) служат вялость, сонливость, головная боль, головокружение, помутнение зрения, а при его максимальной выраженности – тромбозы вен глазного дна, ступор и угрожающая жизни кома. Непосредственной причиной повышенной вязкости в подобных случаях бывает наличие в сыворотке крови крупных молекулярных конгломератов, возникающих в результате взаимодействия РФ и полимерных комплексов IgG.

Ревматоидный васкулит

При целенаправленном гистологическом исследовании синовии и различных несуставных внешне неизмененных тканей (кожа, мышцы, слизистая оболочка кишечника и т.д.) практически у всех больных РА обнаруживают сосудистую патологию, которая в соответствии с формальной морфологической оценкой может быть расценена как васкулит. Речь идет, прежде всего, об отеке сосудистой стенки и периваскулярных лимфоидных инфильтратах. Однако подобную патологию находят почти при всех системных заболеваниях соединительной ткани и разнообразных аллергических синдромах (типа сывороточной болезни и более легких реакций). Более того, при биопсии кожи часто обнаруживают периваскулярные лимфоидные инфильтраты у больных без каких-либо сосудистых или системных заболеваний и даже у здоровых. Возможно, что операционная травма как таковая в определенной степени является причиной повышенной проницаемости и клеточных экстравазатов в биопсированном материале. Таким образом, чисто морфологические признаки нетяжелого васкулита, не имеющие закономерного клинического выражения, сами по себе не только не имеют диагностического значения, но нередко не позволяют даже различить норму и болезнь. В связи с этим мы полагаем, что понятие «васкулит» должно быть прежде всего клинико-

морфологическим, т.е. отражать не только характерные гистологические изменения кровеносных сосудов, но и адекватные данным изменениям клинические (либо клинико-лабораторные) проявления. Аналогичным образом, обнаружив при микроскопическом исследовании умеренные воспалительные изменения во внешне неизмененной коже почти у каждого больного ревматизмом или РА, мы, тем не менее, не диагностируем дерматит, хотя с морфологических позиций этот диагноз был бы номинально оправдан.

При РА более строгий подход к диагнозу васкулита имеет особое значение, поскольку за последние годы все чаще отмечается тенденция (особенно среди отечественных авторов) ставить знак равенства между васкулитом и любыми внесуставными проявлениями РА, а также считать, что именно васкулитом объясняются наиболее тяжелые суставные формы заболевания, сопровождающиеся высокой лихорадкой, значительным похуданием и анемией. Подобная точка зрения прежде всего неточна с фактической стороны, так как даже при явных висцеральных признаках РА сосудистая патология может быть не большей, чем при нетяжелых чисто суставных вариантах. Кроме того, такая произвольная и заведомо расширительная трактовка ревматоидного васкулита делает это понятие очень аморфным, а его диагноз – субъективным, что создает путаницу в представлениях о его частоте, симптоматологии, методах и результатах лечения. Поэтому для диагноза ревматоидного васкулита необходимо или сочетание типичных гистологических признаков явного васкулита в несуставных тканях (васкулит в воспаленных синовиальных тканях обнаруживают практически у каждого больного) с характерными клиническими внесуставными симптомами, или, если биопсия почему-либо невозможна, – наличие бесспорных клинических признаков, которые при РА достаточно специфичны именно для васкулита и описываются ниже. Здесь же еще раз необходимо подчеркнуть, что к морфологическим признакам васкулита не могут относиться сугубо неспецифические сосудистые изменения, обнаруживаемые у здоровых или больных с невоспалительными заболеваниями, в частности умеренный отек стенок мелких сосудов, перикапиллярный отек и небольшие клеточные инфильтраты.

По мнению большинства авторов, ревматоидный васкулит представляет собой воспаление сосудов, вызванное отложением в них иммунных комплексов. Эта точка зрения базируется, в частности, на обнаружении у большинства подобных больных высоких титров РФ классов IgM и IgG, циркулирующих иммунных комплексов, иногда криоглобулинов, содержащих РФ, и ядерных антител. Уровень общей активности комплемента и отдельных его фракций нередко снижен, а содержание продуктов его деградации (СЗЬ и др.) повышено. Иммунофлюоресцентные исследования прямо указывают на отложения IgM, IgG и компонентов комплемента в пораженных сосудистых стенках [Rapoport R. et al., 1980].

Как правило, ревматоидный васкулит обнаруживают у больных серопозитивным, активным и нередко тяжелым деструктивным артритом значительной длительности (несколько лет), причем относительно чаще у мужчин. Существует, однако, наблюдение, в котором у больного с высоким титром РФ системный артериит развился за 4 года до появления характерных признаков полиартрита [Gray R., Poppo M., 1983]. Кроме того, следует иметь в виду, что васкулит может наблюдаться и при серонегативном РА. Это позволяет предполагать, что механизмы развития ревматоидного васкулита у разных больных не всегда тождественны.

Истинную частоту ревматоидного васкулита трудно установить. Наличие его не определяет тяжести болезни. Самые легкие (и в то же время клинически наиболее очевидные) кожные формы его встречаются нередко – среди госпитализированных больных до 5-10%. В то же время тяжелые системные васкулиты развиваются всего у 0,1-0,2% всех больных РА. Тяжесть ревматоидного васкулита определяется сочетанием различных факторов: локализацией в жизненно важных органах, количеством и размером пораженных сосудов, характером и выраженностью деструктивно-воспалительного процесса в сосудистой стенке.

Острый некротический артериит, гистологически неотличимый от узелкового периартериита, прогностически особенно неблагоприятен и составляет основу наиболее тяжелого («злокачественного») ревматоидного васкулита. Клиническая картина в подобных случаях, помимо типичных неврологических, кожных и других органных проявлений, соответствующих локализации васкулита, характеризуется общей тяжестью, адинамией, высокой лихорадкой, быстрым похуданием, анемией, особенно высокими лабораторными показателями воспалительной активности. Эти симптомы, по-видимому, во многом зависят от всасывания в кровь продуктов тканевой деструкции из некротических очагов. Повторяя закономерности, присущие узелковому периартериту, эти варианты болезни могут сопровождаться признаками явного поражения печени, головного мозга, почек и коронарных сосудов, что совершенно не свойственно типичному ревматоидному васкулиту. Мы наблюдали больную 46 лет с длительным течением РА, у которой остро развился системный артериит с множественными инфарктами почек, мозга, миокарда и печени, резкой желтухой и синдромом острой печеночной дистрофии. Через несколько дней после первых признаков системных проявлений у больной развилась глубокая кома и она умерла. В наши дни подобные формы ревматоидного васкулита почти не встречаются. Наиболее часто они наблюдались в 50-60-е годы, что связывают с неправильной тактикой назначения тогда кортикостероидов (короткими курсами в высоких дозах), что приводило после их отмены к резкому обострению болезни по типу «рикошета». Современная методика длительного применения адекватных активности болезни доз кортикостероидов с медленным и постепенным уменьшением их улучшила течение и исходы этих вариантов болезни. Очевидно, положительную роль сыграли также активные методы лечения больных РА с более частым использованием особенно эффективных базисных средств – препаратов золота и иммунодепрессантов.

Ниже рассматриваются клинические синдромы ревматоидного васкулита.

Кожные изменения встречаются наиболее часто и в зависимости от характера поражения сосудов разнообразны. Относительно редко наблюдается геморрагическая сыпь диаметром от нескольких миллиметров до 1-2 см, выступающая над поверхностью кожи («пальпируемая пурпура»), иногда сочетающаяся с папулами и крапивницей (рис. 11). В области высыпаний отмечаются жжение, зуд или боль. В основе этого типа кожных изменений лежит поражение венул, проявляющееся фибриноидным некрозом и воспалительным инфильтратом, состоящим из распадающихся нейтрофилов и мононуклеаров (лейкокластический венулит). Эти высыпания локализуются практически всегда в нижних отделах голеней.

Рис. 11 *– Крупная геморрагическая сыпь при ревматоидном васкулите*

Более частые и особенно характерные для РА кожные изменения обусловлены облитерирующим эндартериитом с развитием мелких и безболезненных инфарктов кожи в области ногтевого ложа, ногтевого края и на ладонной поверхности пальцев рук или, реже, на пальцах ног (так называемые дигитальные артерииты). Внешне они выглядят как очень мелкие темно-пурпурные геморрагии диаметром 1-2 мм, часто располагающиеся небольшими группами и иногда напоминающие по форме занозы (особенно при подногтевой локализации) (рис. 12). Эти изменения чаще проходят бесследно, иногда остается почти незаметный рубчик, чему изредка предшествует неглубокое изъязвление. Очень редко облитерирующий эндартериит развивается в более крупных артериях пальцев и проявляется цианозом и гангреной пальца (рис. 13). В подобных случаях может потребоваться ампутация концевой фаланги. Поскольку речь при этом идет именно об облитерации артерий, а не об их спастических реакциях, синдром Рейно нехарактерен. Мелкие кожные инфаркты не являются плохим прогностическим признаком. В то же время развитие гангрены пальца явно ухудшает общий прогноз болезни – смертность больных с этим осложнением гораздо выше средней.

Кожные язвы нижней трети голени у больных РА сравнительно нередки. В отличие от трофических язв при венозной недостаточности, которые обычно бывают поверхностными и располагаются над лодыжками, язвы, вызванные васкулитом, оказываются более глубокими, сопровождаются отчетливыми признаками некроза и нагноением и локализуются, как правило, на передней поверхности голеней. Когда подобные язвы сочетаются с другими признаками системного артериита, они могут рассматриваться как плохой прогностический признак. В то же время у ряда больных они бывают единственным внесуставным признаком РА и в подобных случаях через весьма длительный срок (от нескольких месяцев до 1,5-2 лет) полностью излечиваются, оставляя после себя негрубые рубцовые изменения и пигментацию.

Неврологические симптомы, обычно расцениваемые как проявления ревматоидного васкулита, включают прежде всего периферическую сенсорную нейропатию. Она характеризуется обычно симметричными расстройствами чувствительности, онемением и парестезиями дистальных отделов ног (по типу «носков»), несколько реже – рук и часто сочетается с вегетативной нейропатией, которая может быть распознана по уменьшению потоотделения в пораженной области. Эта патология встречается при РА сравнительно нередко, но ее обязательная связь с васкулитом за последние

годы вызывает сомнения. В то же время двигательная нейропатия, иногда сочетающаяся с сенсорной и классически проявляющаяся в виде мононевритов (в том числе множественного мононеврита) всегда служит симптомом ревматоидного артериита, причем часто тяжелого, некротического. Наиболее характерный симптом моторной нейропатии – парез стопы или кисти, что расценивается как один из признаков злокачественного течения РА. Эта патология чаще встречается у мужчин. Полагают, что она вызвана васкулитом мелких артерий, обеспечивающих снабжение нервов кровью.

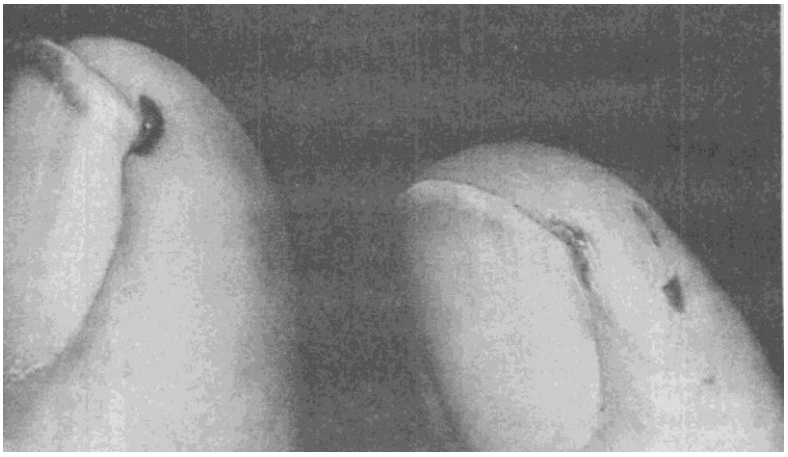

Рис. 12 *– Типичные проявления дигитального ревматоидного артериита*

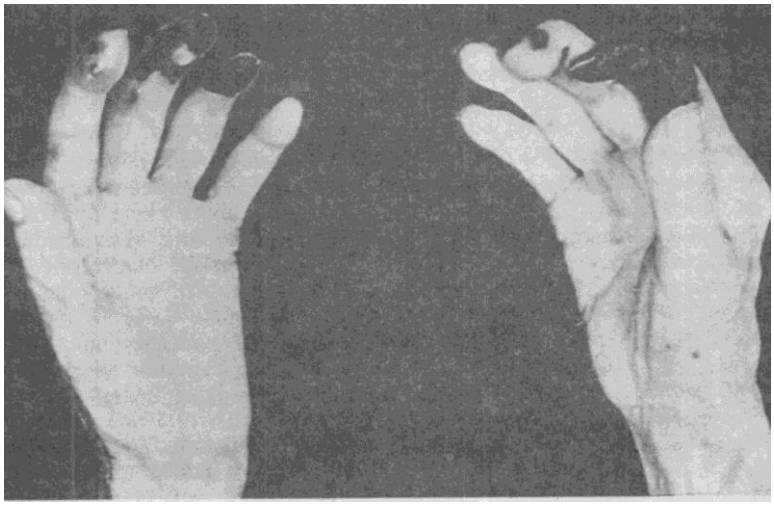

Рис. 13 *– Гангрена пальцев рук при ревматоидном артериите*

Крайне редко, причем всегда в рамках системного и тяжелого ревматоидного артериита, наблюдался васкулит головного мозга с клинической картиной ступора или комы и летальным исходом.

По сравнению с кожными и неврологическими симптомами другие проявления ревматоидного васкулита встречаются редко, что отличает его от других системных васкулитов и прежде всего от узелкового периартериита.

Артериит пищеварительного тракта может приводить к инфарктам и перфорации кишечника или мезентериальным тромбозам. Мысль о возможности подобных осложнений должна возникать прежде всего при абдоминальных болевых приступах у больных РА с любыми, даже наиболее «невинными» проявлениями васкулита – мелкими кожными инфарктами, сенсорной нейропатией и т.д.

Почечный васкулит для РА совершенно нехарактерен. У больных с описанным выше кожным васкулитом типа «пальпируемой пурпуры» (т.е. с лейкокласти-

ческим венулитом) обнаруживали обратимые гематурию и протеинурию; стойкой почечной патологии в этих случаях не развивалось.

Клинически значимый коронарный артериит с развитием инфаркта миокарда при РА является казуистикой и свойствен лишь очень редко встречающимся тяжелым формам системного васкулита. Глазные проявления ревматоидного васкулита, также чрезвычайно редкие, включают перфорирующую склеромаляцию (см. Глазная патология) и ретинит с ишемией зрительного нерва и потерей зрения.

Следует отметить редкость тромбозов средних и крупных сосудов при РА, в том числе при васкулите. Это связывают с почти постоянным приемом НПВП, тормозящих агрегацию тромбоцитов. Кроме того, имеются данные об антитромбиновом эффекте препаратов золота. Диагноз, прогноз и лечение ревматоидного васкулита рассматривается в соответствующих разделах, относящихся к терапии РА в целом.

Синдром Фелти

Синдром Фелти представляет собой вариант РА, встречающийся приблизительно у 0,5% больных этим заболеванием. Для диагностики этого варианта необходимо одновременное наличие спленомегалии и выраженной лейкопении. Обнаружение лишь одного из этих симптомов у больных с РА недостаточно для диагноза синдрома Фелти.

Синдром Фелти развивается у больных классическим (преимущественно эрозивным) серопозитивным РА в возрасте от 18 до 70 лет (наиболее часто – между 30 и 50 годами). У женщин он встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин. Имеются наблюдения развития этого синдрома у членов одной семьи, что указывает на определенную роль генетических факторов. В этом смысле показательна также исключительная редкость синдрома Фелти у представителей черной расы.

Как правило, синдром Фелти проявляется через 10-15 лет после начала РА, хотя возможны и иные сроки (от одного года до 40 лет). Мы не раз наблюдали, что к началу развития этого синдрома симптомы артрита ослабевают по сравнению с предыдущим периодом заболевания. По нашему мнению это может быть связано с уменьшением в крови нейтрофилов, которым принадлежит важная роль в поддержании воспалительных изменений в суставах.

Основное патогенетическое своеобразие синдрома Фелти заключается в том, что свойственная РА активация макрофагального звена иммунной системы достигает при данном синдроме такой выраженности, которая оказывает на течение болезни самостоятельное, качественно новое влияние. Наиболее очевидным проявлением макрофагальной активации при синдроме Фелти оказывается стойкое увеличение селезенки в сочетании с повышением ее функции – гиперспленизмом.

W. Dameshek (1955) сформулировал наиболее признанные критерии гиперспленизма: 1) уменьшение количества одного или нескольких элементов периферической крови, 2) гиперплазия соответствующих ростков костного мозга, 3) спленомегалия и 4) улучшение клинико-гематологических показателей после удаления селезенки. Все эти критерии соответствуют закономерностям, свойственным синдрому Фелти.

При синдроме Фелти стойко уменьшается количество нейтрофилов. Гиперспленизм способен вызвать нейтропению за счет нескольких механизмов, которые могут иметь значение как в отдельности, так и в сочетании: а) разрушение нейтрофилов в селезенке вследствие повышенной активности ее макрофагов; б) задержка нейтрофилов (их «краевое стояние») в значительно расширенном кровеносном русле селезенки; в) угнетение костно-мозгового гранулопоэза из-за влияния тормозящих факторов (гуморальных или клеточных), вырабатываемых в селезенке; г) продукция аутоантител к циркулирующим нейтрофилам, которая в значительной степени осуществляется лимфоидными клетками селезенки.

Исследования показали, что все доказательства перечисленных механизмов действительно могут быть продемонстрированы у больных с синдромом Фелти, но с разной степенью частоты. Реже всего нейтропения оказывается связанной с прямым разрушающим действием аутоантител. Первые два из приведенных выше механизмов обладают взаимно усиливающим влиянием, так как задержка нейтрофилов в сосудах селезенки увеличивает время контакта с разрушающими их макрофагами.

Имеет значение также значительное повышение объема плазмы и общего объема крови у лиц со значительным увеличением селезенки. Поэтому, помимо собственно гиперспленизма, следует учитывать и эффект «разведения» форменных элементов периферической крови (как лейкоцитов, так и эритроцитов) вследствие нарастания ее жидкой части. При этом, в частности, кажущаяся анемия (низкая концентрация гемоглобина и эритроцитов) может в действительности сочетаться с нормальной и даже повышенной общей массой эритроцитов и гемоглобина.

Конкретные причины, приводящие к развитию синдрома Фелти у больных РА, неизвестны. Помимо генетической предрасположенности, могут иметь значение и особенности предшествующих иммунных реакций. Так, значительное и длительное нарастание циркулирующих иммунных комплексов, которые удаляются из крови именно макрофагами (прежде всего в селезенке) способно привести к стойкой гиперплазии и гиперфункции данных клеток. Нельзя исключить поэтому, что спленомегалия и гиперспленизм является отражением этих процессов.

Большинство больных отмечают похудание, слабость, быструю утомляемость, значительное снижение трудоспособности. Повышение температуры тела обычно до субфебрильных цифр встречается весьма часто. О тяжести основного – ревматоидного процесса свидетельствует частота внесуставных проявлений. Так, по данным J. Crowley (1985), при синдроме Фелти ревматоидные узлы наблюдаются в 75% случаев, синдром Шегрена – в 60%, лимфаденопатия – в 30%, язвы голеней с сопутствующей пигментацией кожи – в 25%, плеврит и периферическая нейропатия – в 20%. Имеются также более редкие описания эписклерита, экссудативного перикардита и интерстициальной пневмонии.

Самым частым внесуставным признаком синдрома является спленомегалия. Увеличение селезенки редко бывает значительным: у большинства больных она выступает из-под левой реберной дуги на 1-4 см. Консистенция ее всегда плотная, пальпация безболезненная.

У ряда больных незначительно увеличена печень, нередко умеренно повышен уровень аминотрансферазы и щелочной фосфатазы. Полагают, что гипертрофия печени может быть вторичной по отношению к спленомегалии. Узловатая гиперплазия пе-

ченочной ткани, отмечаемая у ряда больных, расценивается, в частности, как один из вариантов вторичной гипертрофии или как регенераторная реакция на аутоиммунные воспалительные изменения сосудов портального тракта и вызванные ими повреждения паренхимы. Перипортальный фиброз с повышением давления в системе воротной вены в свою очередь может вызвать еще большее увеличение селезенки и развитие варикозных расширений вен пищевода. В очень редких случаях развивается истинный цирроз печени.

Среди внесуставных проявлений болезни весьма серьезны кожные язвы голеней. Язвы, как правило, немногочисленны, безболезненны, и очень медленно поддаются терапии. При бактериологическом исследовании обнаруживают обычно непатогенные микроорганизмы.

Для синдрома Фелти характерна склонность к частым и длительным сопутствующим инфекциям, наблюдаемым приблизительно у 60% больных. Чаще всего отмечают инфекции кожных покровов (пиодермия, фурункулез), дыхательных путей (риниты, синуситы, пневмонии и т.д.) и мочевого тракта (пиелит). У отдельных больных бывает высокая лихорадка невыясненного происхождения, не соответствующая суставным и системным проявлениям болезни; ее связь с инфекцией проблематична. Хотя с теоретических позиций высокую частоту инфекций наиболее логично связать с закономерно наблюдаемой нейтропенией, действительного параллелизма этих показателей не отмечается. Следует также подчеркнуть, что даже при очень низком содержании нейтрофилов в случае присоединения тяжелых инфекций не возникает картины ареактивности, свойственной агранулоцитозам другого происхождения (не развиваются некрозы ткани, при гноеродных инфекциях в достаточном количестве накапливается гной и т.д.). Это указывает, по-видимому, на менее глубокое торможение гранулопоэза при гиперспленизме, которое в ответ на мощный биологический стимул оказывается обратимым (в отличие от классического агранулоцитоза).

У ряда больных с очень низким уровнем нейтрофилов каких-либо сопутствующих инфекций вообще не наблюдается. Это кажущееся парадоксальным обстоятельство можно объяснить, по нашему мнению, тем, что в подобных случаях повышенная фагоцитарная функция активированных макрофагов, свойственная синдрому Фелти, компенсирует выпадение функции нейтрофилов.

Лабораторные изменения включают прежде всего стойкую лейкопению (ниже $3{,}5 \cdot 10^9$/л) и выраженную нейтропению, достигающую иногда степени истинного агранулоцитоза. Умеренная лимфопения встречается нередко. Число моноцитов и эозинофилов не уменьшено. СОЭ обычно адекватно отражает активность РА. Анемия, нерезко выраженная, свойственна большинству больных. Единственным отличием от анемии, присущей вообще РА, может считаться нечасто наблюдаемый ретикулоцитоз (очевидно, в связи с усиленным разрушением эритроцитов в селезенке). У 1/3 больных регистрируется небольшая тромбоцитопения, которую также наиболее обоснованно можно объяснить гиперспленизмом – в частности, задержкой тромбоцитов в сосудах селезенки.

При исследовании костного мозга обычно обнаруживают умеренное повышение активности всех ростков кроветворения (особенно гранулопоэза) и значительное уменьшение сегментоядерных форм нейтрофилов. При изучении кинетики нейтрофилов отмечают как уменьшение их продукции, так и укорочение срока их жизни. Наблюдается также умеренное нарушение функции этих клеток – в

частности, снижение хемотаксиса и фагоцитарной активности (последнее отчасти может быть связано с очень характерным для синдрома Фелти высоким уровнем РФ).

Среди других особенностей лабораторных показателей, отличающих синдром Фелти от общей популяции больных РА, следует выделить более частое обнаружение ядерных антител, высокого уровня циркулирующих иммунных комплексов, криоглобулинов, антител класса IgG к сегментоядерным нейтрофилам; отмечалось также снижение уровня общей гемолитической активности комплемента и его третьего компонента.

Течение синдрома Фелти и его прогноз по сравнению с соответствующими средними показателями для РА оказываются более тяжелыми, а летальность – более высокой. Причинами смерти чаще бывают инфекции и тяжелое истощение. В то же время известны единичные случаи спонтанного обратного развития синдрома Фелти.

Терапия больных с синдромом Фелти рассмотрена в разделе «Лечение». Спленэктомия, которая, представляется наиболее обоснованной патогенетически, приводит к клиническому и гематологическому улучшению не более чем у 60-70% оперированных. Отсутствие лечебного эффекта у значительного числа больных не опровергает, как это считают некоторые исследователи, представлений о роли гиперспленизма в патогенезе синдрома Фелти. По нашему мнению, объяснение данного феномена заключается в том, что гиперспленизм служит очень важным, но не единственным проявлением активации макрофагальной системы, лежащей в основе рассматриваемого варианта РА. Поэтому у ряда больных после удаления селезенки остается значительно повышенной активность системы макрофагов (вследствие их гиперплазии и гиперфункции в печени, лимфатических узлах, добавочных селезенках и т.д.), которая и обусловливает сохранение клинико-лабораторных симптомов синдрома Фелти.

Вторичный амилоидоз при ревматоидном артрите

Амилоидоз представляет собой внеклеточное отложение в тканях фибриллярного белка амилоида, нерастворимого в биологических жидкостях, слабых кислотах и щелочах. Являясь результатом различных патологических процессов, амилоид всегда сохраняет принципиально одинаковую ультраструктуру: его фибриллы состоят из ригидных и параллельных нитей толщиной около 100 нм. В то же время химическая структура белкового компонента амилоида при разных заболеваниях принципиально различна.

Вторичный амилоидоз развивается, помимо РА, также при ряде других ревматоидных воспалительных болезней (анкилозирующие спондилоартриты, синдром Бехчета и др.), хронических инфекционных заболеваниях (туберкулез, неспецифические легочные нагноения), периодической болезни и в эксперименте при длительной антигенной стимуляции животных (мышей, лошадей). При этом основным компонентом амилоидной фибриллы оказывается так называемый белок АА с молекулярной массой 8300 дальтон, состоящий из 76 аминокислот. Его предшественником в крови является крупномолекулярный белок SAA, выделенный из фракции липопротеинов человеческой сыворотки. Весьма характерно, что при острых воспалительных заболеваниях SAA может рассматриваться как

острофазовый белок. Он синтезируется в печени под влиянием фактора, продуцируемого моноцитами и являющегося, по-видимому, интерлейкином-1. Уровень SAA четко отражает воспалительную активность заболевания, но, вопреки логичным предположениям, отнюдь не является фактором риска вторичного амилоидоза. Очевидно, что для развития последнего (т.е. для отложения AA в тканях), кроме наличия SAA, требуются дополнительные факторы, которые пока неизвестны.

При первичном амилоидозе и амилоидозе, развивающемся при миеломе, обнаруживают совершенно иной амилоидный белок (AL), представляющий собой компонент легких цепей иммуноглобулинов. Первичный амилоидоз занимает в ревматологии особое место, так как он иногда симулирует РА.

Помимо этих основных и наиболее часто встречающихся типов амилоидоза, существуют гораздо более редкие типы, каждый из которых характеризуется своеобразным белком, входящим в состав соответствующих амилоидных фибрилл. Классификация и характеристика известных в настоящее время типов амилоидоза (по E. Cathcart и J. Wohlgethan, 1985) представлена в табл. 2. Наибольшее значение в медицине имеют, несомненно, первые два типа. Клиническое значение остальных вариантов очень невелико.

Таблица демонстрирует разнородность не только патологических процессов, приводящих к отложению амилоида, но и совершенно различный бел-ковый состав амилоидных фибрилл, несмотря на идентичность их морфологии. В то же время у больных конкретным заболеванием, в частности РА, химическая структура амилоида всегда однотипна.

Таблица 2 - Классификация различных типов амилоидоза

Клиническая классификация амилоидоза	**Название амилоидного белка**	**Вероятный предшественник амилоидного белка**
Вторичный и развивающийся при периодической болезни	AA	SAA
Первичный и развивающийся при миеломе	AL	Легкие цепи иммуноглобулинов
При семейной нейропатии I типа	AFp или APз	Преальбумин
При семейных церебральных геморрагиях исландского типа	AP]	Убелок
При опухолях эндокринных желез (особенно щитовидной)	AE,	Тирокальцитонин
Старческий (кардиальный или мозговой)	ASc или ASb	Преальбумин
Кожный	AD	Неизвестен

Во всех известных типах амилоида в относительно небольших количествах обнаружен также так называемый Р компонент, который представляет собой глобулярный белок, состоящий из 5 субъединиц. Интересно, что по структуре и функции он очень близок С-реактивному белку.

Вторичный амилоидоз при РА может рассматриваться как самое грозное осложнение, являющееся наиболее частой причиной смерти больных.

При целенаправленном гистологическом исследовании тканей умерших больных РА амилоидоз обнаруживают в 13-26% [Missen G,, Taylor J., 1956; Calkins E., Cohen A., I960]. При этом, однако, важно иметь в виду возможность сопутствующих старческих амилоидных отложений (в сердце, головном мозге, аорте, поджелудочной железе), которые, могут ошибочно связываться с основным заболеванием.

В клинических условиях амилоидоз диагностируют значительно реже. Причины этого могут быть различными: 1) полная клинико-лабораторная латентность; 2) незначительные лабораторные проявления (обычно легкая и непостоянная протеинурия), которые рассматриваются как «случайные» и не привлекают должного внимания; 3) неправильная оценка явных изменений, которые интерпретируются ошибочно – патология почек при этом трактуется как «ревматоидный нефрит» или как осложнение терапии D-пеницилламином или препаратами золота. Последнее обстоятельство примечательно, поскольку у ряда больных эти препараты, по-видимому, могут действительно провоцировать первые лабораторные признаки (протеинурия) амилоидоза, который ранее был бессимптомным.

Амилоидоз развивается у больных РА любого возраста, в том числе у детей, обычно не ранее чем через несколько лет после начала болезни. К факторам риска его развития могут быть отнесены длительность и тяжесть заболевания. В определенном смысле предрасполагающим фактором следует считать и мужской пол, поскольку среди больных РА с амилоидозом число мужчин и женщин примерно одинаково, а заболеваемость женщин РА значительно выше. Прежние представления о более частом развитии амилоидоза у больных серопозитивным РА оказались неправильными. Л.Г. Гроппа (1986, 1988) показала, что при максимально строгих нозологических критериях амилоидоз встречается чаще у больных серонегативным РА.

Основное клинически значимое проявление вторичного амилоидоза при РА – амилоидоз почек. Его ведущий симптом – протеинурия без существенных сопутствующих изменений мочевого осадка. Даже незначительная и преходящая протеинурия в случае отсутствия эритроцитурии, лейкоцитурии и назначения препаратов золота и D-пеницилламина, должна вызывать мысль о возможном амилоидозе. Протеинурия прогрессирует с различной скоростью и часто достигает высоких степеней (более 2-3 г/л). В анализах мочи обнаруживают гиалиновые и восковидные цилиндры. Даже в развитой стадии болезни микрогематурия и тем более наличие зернистых цилиндров очень редки.

Постепенно развивается классический нефротический синдром с гипопротеинемией и отеками, нарастанием в крови уровня α2-глобулинов (до 18-20 отн.%) и холестерина. СОЭ при этом, как правило, резко повышена, часто выше 60-70 мм/ч. Финальным этапом амилоидоза почек бывает неуклонно нарастающая почечная недостаточность с изогипостенурией, падением клубочковой фильтрации, увеличением в крови уровня мочевины и креатинина и, наконец, типичной клиникой уремии, приводящей к летальному исходу. Гипертония нехарактерна даже в терминальной стадии амилоидного поражения почек.

По данным P. Westermark и соавт. (1979), в единичных случаях амилоидные отложения в почках не затрагивают клубочки и поэтому не вызывают протеинурию, несмотря на постепенное развитие почечной недостаточности. Таким обра-

зом, ухудшение у больного РА функции почек со снижением клубочковой фильтрации, азотемией и т.д. при нормальных анализах мочи должно прежде всего вызвать подозрение на амилоидоз.

Остальные локализации вторичного амилоидоза при РА, несмотря на их большую частоту, устанавливаемую на аутопсии, очень редко приобретают клиническое значение (в этом их важное отличие от первичного амилоидоза и амилоидоза при миеломе). Поэтому даже в случаях явного и тяжелого амилоидного поражения почек у больных РА врач обычно не обнаруживает явных симптомов аналогичной патологии со стороны других органов и систем.

Печень при вторичном амилоидозе увеличивается нередко, но функциональные тесты почти всегда нормальны, и печеночная недостаточность не развивается даже при значительной амилоидной инфильтрации органа.

Амилоидные отложения в пищеварительном тракте очень часты (что широко используется для проведения диагностических биопсий), но клинически они проявляются весьма редко. К характерным симптомам относятся упорный понос с нарушением всасывания в кишечнике, значительным похуданием и нерезкими симптомами гиповитаминоза (типа глоссита, ангулярного стоматита). Не вполне убедительны сообщения о кишечных кровотечениях, которые могли иметь иную природу. Примечательно, что заметное увеличение языка, столь характерное для первичного амилоидоза, наблюдается очень редко.

Клинически значимый амилоидоз сердца встречается лишь у единичных больных РА, причем практически всегда на фоне явного амилоидного поражения почек, что облегчает диагностику. Основные клинические признаки – разнообразные расстройства ритма и неуклонно нарастающая недостаточность кровообращения, не поддающаяся лечению препаратами наперстянки. Имеются даже сведения о возможном химическом взаимодействии этих препаратов и амилоида с трудно предсказуемыми последствиями. Для распознавания амилоидоза сердца очень важна эхокардиография, позволяющая определить утолщение и ригидность миокарда, а в ряде случаев непосредственно отметить гранулярные отложения амилоида.

Амилоидные отложения в легких и коже практически не имеют клинического значения, хотя отдельные авторы полагали, что амилоидоз кожи может сопровождаться крупными и мелкими кровоизлияниями.

Если сопоставить клинические проявления амилоидоза вторичного и первичного (и идентичного первичному амилоидоза при миеломе), то очевидно, что лишь поражение почек при обоих вариантах оказывается одинаково частым и тяжелым. Остальные признаки более выражены при первичном амилоидозе, который отличается также большим соответствием морфологических и клинических изменений. Отчасти это может быть связано с более массивными отложениями амилоида, но нельзя исключить, что иная химическая структура первичного амилоида обусловливает его более активное взаимодействие с биологически важными молекулами и структурами. В этом отношении очень показательна возможность химической реакции между первичным амилоидом и X фактором свертывания, приводящей к очевидному дефициту этого фактора [Furie B., 1981].

Своеобразно, что вторичный амилоид при РА практически никогда не откладывается в синовии и других суставных тканях. В то же время первичный (и развиваю-

щийся при миеломе) амилоидоз весьма часто поражает синовиальные оболочки и периартикулярные ткани, особенно часто суставы пальцев рук, лучезапястные, коленные и плечевые с возникновением утренней скованности и симметричного реактивного воспалительного выпота в полость суставов. Клинически эта патология может проявляться синдромом, очень напоминающим и нередко симулирующим РА, особенно при сочетании с синдромом запястного канала и подкожными отложениями амилоида, расцениваемыми как ревматоидные узелки.

Вопрос о диагнозе амилоидоза у больных РА реально возникает при первых же признаках протеинурии (даже незначительной и нестойкой, особенно если она не сопровождается изменениями мочевого осадка). Большое значение при этом имеют такие дополнительные лабораторные симптомы, как нарастание СОЭ до 60-70 мм/ч, неадекватное активности РА, значительное повышение в сыворотке крови содержания оьглобулинов и холестерина. 1

Наиболее бесспорным доказательством амилоидоза служит его гистологическое обнаружение в биоптатах. Биопсия почки ввиду опасности последующего кровотечения в ревматологических клиниках применяется редко. В нашей стране наиболее популярны биопсия слизистой оболочки прямой кишки, дающая положительный результат у 60-70% больных вторичным амилоидозом, и слизистой оболочки десны (соответственно 40-50%). Естественно, что проведение обеих биопсий значительно повышает точность морфологического диагноза.

Лабораторные исследования

Большинство лабораторных показателей, используемых при РА, имеют неспецифический характер, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса. Поэтому они (за исключением РФ) имеют, прежде всего, значение для суждения об активности болезни, но не о ее нозологической принадлежности.

Помимо нормоцитарной нормохромной анемии и более редкого тромбоцитоза, при исследовании периферической крови иногда (чаще во время обострения) регистрируется нейтрофильный лейкоцитоз с небольшим сдвигом влево. Вначале его причиной служит поступление гранулоцитов в кровяное русло из резервов костного мозга, а в последующем – их повышенная продукция, чему соответствует относительное преобладание элементов лейкопоэза по данным миелограммы. Необходимо помнить также, что лейкоцитоз (до $12\text{-}20 \cdot 10^9$/л) с нейтрофилезом нередко развивается при назначении кортикостероидов, особенно больших доз в ранний период лечения. Тем не менее у большинства больных в развернутой стадии болезни число лейкоцитов и лейкоцитарная формула нормальны, что объясняется, по-видимому, уравновешиванием повышенной продукции лейкоцитов и их усиленным распадом в очагах воспаления. Нейтропения с относительным лимфоцитозом, как и тромбоцитопения, встречается редко. Иногда наблюдается эозинофилия (5% и выше), особенно при васкулите, полисерозите, легочном фиброзе, наличии ревматоидных узелков и на фоне ауротерапии.

Повышение СОЭ – один из важнейших показателей активности РА. Ее величина широко используется для оценки динамики болезни, в том числе под влиянием терапии. СОЭ в пределах нормы при наличии явных клинических признаков артрита встречается настолько редко, что побуждает критически отнестись к нозологическому диагнозу (особенно у лиц, не получающих активную терапию). В

то же время у ряда больных отсутствует прямой параллелизм между уровнем СОЭ и выраженностью воспалительных явлений. При РА средней тяжести СОЭ чаще колеблется от 30 до 50 мм/ч. Цифры выше 70 мм/ч совершенно нехарактерны даже для максимальной степени активности этого заболевания, они должны вызвать подозрение о вторичном амилоидозе или о нераспознанном сопутствующем тяжелом заболевании.

Характерно снижение уровня сывороточного альбумина, умеренное нарастание содержания γ-глобулинов и более значительное – α_2-глобулинов и фибриногена. У большинства больных повышен уровень основных иммуноглобулинов, наиболее часто – IgG, причем нозологического диагностического значения эти лабораторные показатели не имеют.

Неспецифически отражает наличие воспалительного процесса нарастание таких «острофазовых» белков, как церулоплазмин, 3й компонент комплемента, антитрипсин, антихимотрипсин, гаптоглобулин и особенно С-реактивный белок и сывороточный компонент вторичного амилоида (SAA). Более подробно острофазовые белки, отражающие воспалительный процесс при РА и большинстве других диффузных заболеваний соединительной ткани, рассматривались выше.

Синовиальная жидкость (из воспаленного коленного сустава) имеет воспалительный характер, пониженную прозрачность и низкую вязкость, цвет ее опалесцирующий или желтоватый. Из нормального сустава (или сустава без признаков воспаления) синовиальная жидкость не извлекается или аспирируется в объеме, не превышающем 3,5 мл. При РА ее количество в коленном суставе может быть очень значительным. Число лейкоцитов колеблется от $2 \cdot 10^9$/л до $100 \cdot 10^9$/л, чаще 5-$30 \cdot 10^9$/л. Типичен нейтрофилез выше 50%. Даже при максимальном лейкоцитозе (до $100 \cdot 10^9$/л, что наблюдается крайне редко) нейтрофилез не превышает 90%, что отличает РА от септического (помимо отрицательных результатов бактериологического исследования).

Характерно для РА сниженное по сравнению с сывороткой крови содержание сахара в синовиальном экссудате. Прочие биохимические показатели малоинформативны. В частности, подчеркивавшееся ранее нарастание уровня лизосомных ферментов (кислой фосфатазы, β-глюкуронидазы) отражает в основном степень нейтрофилеза.

Несомненное значение имеет определение в синовиальной жидкости РФ. Имеется немало больных РА, у которых классический фактор класса IgM обнаруживают только в суставном экссудате, что, с одной стороны, способствует правильной диагностике, а с другой – позволяет отнести этих больных к категории лиц именно с РФ-позитивным РА, несмотря на отсутствие РФ в крови. У ряда больных в суставной полости могут быть обнаружены также иммунные комплексы, состоящие из РФ и иммуноглобулинов, и умеренное снижение уровня комплемента.

У большинства больных РА в синовиальной жидкости обнаруживают нейтрофилы отключениями в виде вакуолей. Эти клетки, называемые рагоцитами и составляющие нередко около половины всех нейтрофилов экссудата, расценивались некоторыми авторами как важный диагностический признак, поскольку включения рассматривались как результат фагоцитирования иммунных комплексов, содержащих РФ. Однако в дальнейшем установили, что рагоциты обнаружи-

вают и при других воспалительных болезнях суставов и вакуоли не отличаются какой-либо специфичностью.

У некоторых больных с длительным течением болезни в синовиальном экссудате находят мелкие округлые светлые образования размером до 2-3 мм – так называемые рисовые тельца, основу которых составляет фибрин. Эти тельца при пункции сустава могут закупоривать иглу и тем самым препятствовать эвакуации жидкости. Полагают также, что их длительное присутствие в суставной полости раздражает синовиальную мембрану и способствует хроническому течению синовита. В подобных случаях рекомендуется аспирация экссудата через иглу с более широким диаметром и промывание полости изотоническим раствором натрия хлорида.

Диагностически наиболее важным лабораторным показателем является РФ, открытый в 1940 г. E. Waaler. В сыворотке крови больных РА этот автор впервые обнаружил неизвестный ранее фактор, агглютинирующий сенсибилизированные эритроциты барана и названный в последующем ревматоидным. Он представляет собой антитело к Fc-фрагменту IgG человека и животных и определяется по агглютинации анализируемой сывороткой микрочастиц (эритроцитов, частиц латекса, бентонита и т.д.), «нагруженных» IgG. Наиболее широко используют реакцию Валера-Роуза, применяя в качестве микрочастиц эритроциты барана, обработанные кроличьей антисывороткой, и латекс-тест, при котором применяют стандартные частицы латекса, на которые наносится углобулин человека. Реакция Валера-Роуза считается положительной при титре выше 1:32, а латекс-тест – выше 1:40. Последний менее специфичен, поскольку при его постановке испытуемая сыворотка реагирует с человеческим белком и, следовательно, полностью не исключается возможность взаимодействия иных белковых веществ (помимо типичного для РФ взаимодействия IgG-РФ по принципу антиген-антитело). В обеих реакциях определяется РФ, относящийся к классу IgM (IgM-РФ), имеющий при РА ведущее значение. При употреблении термина «ревматоидный фактор» без дополнительных уточнений имеется в виду именно IgM-РФ.

РФ у больных РА обладает высокой чувствительностью и специфичностью, обнаруживают его в значительных титрах (чаще от 1:64 до 1:1024) у 75-80% больных. У здоровых и больных другими заболеваниями (туберкулез, бактериальный эндокардит, злокачественные опухоли и др.) встречается редко и в низких титрах. У здоровых РФ обнаруживают не чаще, чем в 5%, причем частота нарастает у пожилых и особенно старых лиц, что связано, по-видимому, с ослаблением иммунного контроля за выработкой аутоантител, к которым относится и РФ. Особенно высокие титры РФ (более 1:1000) встречаются у больных с синдромом Шегрена, часто сочетающимся с РА.

Существуют также РФ, относящиеся к другим классам иммуноглобулинов (РФ-IgG, РФ-IgA, РФ-IgE), но методы их определения в клинических условиях ненадежны, а патогенетическое и клиническое значение недостаточно уточнено. Поэтому для диагностики РА целесообразно использовать лишь IgM-РФ, который является одним из основных нозологических критериев этой болезни. Варианты РА с наличием в сыворотке крови IgM-РФ традиционно называются серопозитивными, при его отсутствии – серонегативными. В последней отечественной классификации предлагаются соответствующие термины: РФ-позитивные и РФ-негативные больные. Преимущество этих терминов в том, что при обнаружении РФ только в синовиальной жидкости отнесение больного к категории РФ-позитивных вполне оправдано, тогда как термин «се-

ропозитивный» был бы формально неточным. Пока в литературе понятия «серопозитивный» и «РФ-позитивный» применяются как равнозначные. Клинические особенности серонегативного (или РФ-негативного) РА рассматриваются ниже.

Классификация

Классификация РА проводится по разным параметрам. Больные подразделяются по содержанию в сыворотке и/или синовиальной жидкости РФ (РФ-позитивные и РФ-негативные), системности поражения, общей активности воспалительного процесса, стадии болезни и функциональной недостаточности суставов. Для суждения о наличии или отсутствии РФ используют реакцию Валера-Роуза и латекс-тест. С точки зрения системности поражения целесообразно выделить преимущественно суставную форму, встречающуюся в большинстве случаев, и форму с внесуставными (системными) проявлениями, к которым следует относить высокую лихорадку, выраженное похудание, явную анемию, ревматоидные узелки, поражения внутренних органов и нервной системы. Частным вариантом РА с внесуставными проявлениями служит собственно суставно-висце-ральная форма, которая наблюдается у больных с клинически очевидными достоверными ревматоидными (а не сопутствующими!) поражениями внутренних органов – ревматоидными висцеритами. Такие поражения встречаются редко. Понятно, что лимфаденопатия, эписклерит, невриты, вторичный амилоидоз не являются висцеритами и не позволяют диагностировать суставно-висцеральную форму. Ревматоидный васкулит с клиническими признаками поражения почек, сердца, легких оказывается причиной соответствующих висцеритов, а васкулит, ограничивающийся типичными поражениями кожи, должен расцениваться как РА с системными проявлениями (но не как суставно-висцеральная форма).

Характеризуя активность РА, выделяют 3 степени: 1 (минимальная), II (средняя) и III (максимальная). Для их определения используется совокупность показателей воспалительного процесса, как клинических (выраженность артритов, число воспаленных суставов, внесуставные локализации воспаления, лихорадка), так и лабораторных (СОЭ, С-реактивный белок, серомукоид, содержание лейкоцитов в синовиальной жидкости и др.). Учитываются также такие непрямые признаки воспаления, как похудание и анемия. Полное отсутствие клинических и лабораторных симптомов воспалительной активности расценивается как ремиссия. Необходимо подчеркнуть, что активность РА, несмотря на наличие перечисленных выше признаков, оценивается приблизительно, без строгих критериев. Это отчасти связано с быстрой изменчивостью выраженности воспалительного процесса (спонтанной или чаще под влиянием лечения), а также с тем, что разные авторы используют для суждения об активности различные клинические и лабораторные показатели. За рубежом выделение различных степеней активности РА не практикуется.

Стадии болезни, характеризующие прогрессирование РА и определяемые почти исключительно рентгенологически, являются более устойчивыми классификационными и диагностическими понятиями. Весьма важно, что во всем мире они оцениваются принципиально одинаково, исходя из приводимых ниже рекомендаций O. Steinbrocker (1949). При этом звездочкой отмечены те критерии, наличие которых необходимо и достаточно для диагностики данной стадии РА.

Стадия I, ранняя

1* Отсутствие деструктивных изменении при рентгенологическом исследовании.

2. Могут отмечаться рентгенологические признаки остеопороза.

Стадия II, умеренная

*Рентгенологические признаки остеопороза с незначительной деструкцией субхондральной кости или без нее; может быть небольшая деструкция хряща.

*Отсутствие суставных деформаций, хотя может быть ограничен объем движений в суставе.

Атрофия прилегающих мышц.

Возможны изменения внесуставных мягких тканей (узелки, тендовагинит).

Стадия III, тяжелая

1* Рентгенологические признаки деструкции хряща и кости наряду с остеопорозом.

2.* Деформация суставов, в частности подвывих, ульнарная девиация или переразгибание, без фиброзного или костного анкилоза.

3. Выраженная мышечная атрофия.

4. Возможны изменения внесуставных мягких тканей (узелки, тендовагинит).

Стадия IV, терминальная

1.* Фиброзный или костный анкилоз.

2. Критерии III стадии.

В нашей стране при характеристике стадий болезни используют те же принципы, но наличие критериев уменьшилось и они стали в большей степени подчеркивать качественные различия:

I стадия – остеопороз,

II стадия – остеопороз и деструкция суставного хряща (сужение суставной щели);

III стадия – костные эрозии,

IV стадия – анкилоз.

Необходимо иметь в виду, что при РА изменения разных суставов находятся в различных рентгенологических стадиях, поэтому в диагнозе конкретного больного отражается стадия, соответствующая максимальным изменениям любого сустава. Так, при анкилозе суставов запястья диагностируют РА IV стадии, даже если остальные суставы будут мало изменены и общее состояние больного окажется хорошим. В связи с этим «стадия болезни», как это ни парадоксально, не коррелирует с общей функциональной недостаточностью суставов. По этой же причине определение «терминальная», которым O. Steinbrocker характеризует IV стадию, является сугубо условным и характеризует лишь завершение воспалительного процесса в данном суставе, практически всегда наступающее после развития анкилоза.

При оценке общей функциональной недостаточности суставов больного РА у нас используют следующие градации: функциональная недостаточность 1-й степени – умеренное ограничение профессиональной деятельности, но полное сохранение самообслуживания; функциональная недостаточность 2-й степени – лишение способности выполнять профессиональную деятельность и умеренное ограничение самообслуживания; функциональная недостаточность 3-й степени – утрата возможностей самообслуживания и необходимость постороннего ухода. В зарубежной литературе

функциональная способность оценивается так же, но с той разницей, что отсутствие функциональной недостаточности (функциональная недостаточность 0 степени) расценивается как класс I функциональной способности [Steinbrocker O., 1949]. Класс II соответствует функциональной недостаточности 1-й степени, класс III – функциональной недостаточности 2-й степени, класс IV – функциональной недостаточности 3-й степени.

Для иллюстрации приведем примеры формулировок диагнозов:

1. Ревматоидный артрит, РФ-позитивный, активность I степени, стадия III, функциональная недостаточность 2й степени.

2. Ревматоидный артрит, РФ-негативный, активность II степени, стадия IV, функциональная недостаточность 3й степени, вторичный амилоидоз почек, асептический некроз правой бедренной головки.

3. Ревматоидный артрит, РФ-позитивный, с внесуставными проявлениями (узелки, лимфаденопатия, сенсорная невропатия), активность III степени, стадия II, функциональная недостаточность 2й степени.

4. Ревматоидный артрит, РФ-позитивный, ревматоидный васкулит с поражением кожи и нервной системы (множественный мононеврит), активность III степени, стадия III, функциональная недостаточность 2й степени.

5. Ревматоидный артрит, РФ-позитивный, с внесуставными системными проявлениями (узелки, анемия, экссудативные плеврит и перикардит, кожный васкулит), активность III степени, стадия II, функциональная недостаточность 2й степени.

Внесуставные проявления РА не всегда отражают непосредственную тяжесть заболевания и его прогноз. В то же время существуют клинически чисто суставные формы болезни, которые субъективно и объективно оказываются более тяжелыми, чем варианты с внесуставными признаками (постоянные резкие боли и ощущение скованности, приводящие к обездвиженности больного, вовлечение в процесс многих суставов, высокая лихорадка, слабая реакция на обычную противовоспалительную терапию). Поэтому современные формулировки диагноза, в среднем вполне удовлетворительно характеризующие больных РА, в ряде случаев не дают истинного представления о конкретном больном.

Некоторые отечественные авторы считают целесообразным включить в классификацию РА характеристику течения болезни. В частности, предлагается выделять быстро прогрессирующую форму (с образованием костных эрозий, подвывихов rt контрактур в течение первого года болезни) и медленно прогрессирующую (с сохранением основных функций суставов и отсутствием выраженной костной деструкции, несмотря на многолетнее существование РА). В действительности, однако, дать истинную оценку течения болезни в большинстве случаев возможно лишь ретроспективно.

Выделение быстро и медленно прогрессирующих форм подразумевает наличие «обычного» («среднего») течения, точная характеристика которого (а следовательно, и отмеченных выше «крайних» вариантов) отсутствует. Несомненно, что у одного и того же больного на протяжении болезни могут чередоваться разные варианты течения. Даже после многолетней ремиссии возможно тяжелое обострение с быстрым прогрессированием патологического процесса и тяжелыми осложнениями (системный амилоидоз, асептический некроз костей). В связи с этим характеристика течения РА в качестве обязательного классификационного признака имеет относительное значение.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Спектр проявлений РА в зависимости от периода его эволюции и индивидуальных особенностей у больного многообразен. В развернутой стадии болезни диагноз базируется на сочетании хронического симметричного полиартрита, рентгенологических эрозивных изменений и наличия РФ в сыворотке крови или синовиальном воспалительном экссудате. Если один из компонентов этой триады при длительном течении болезни отсутствует, диагноз оказывается менее бесспорным. Наиболее сложна ранняя диагностика, в процессе которой, особенно при малой выраженности клинических и лабораторных признаков, необходима дифференциальная диагностика со многими заболеваниями. На самых ранних этапах болезни большое значение имеют стойко сохраняющиеся боль и припухлость в симметричных суставах кистей (кроме дистальных межфаланговых) в сочетании с длительной утренней скованностью и увеличением СОЭ.

Отсутствие патогномоничных симптомов РА и его клиническая близость с иными нозологическими формами постоянно побуждали исследователей к созданию системы диагностических критериев этого заболевания. Наиболее признанной и общепринятой является приводимая ниже система Американской ревматологической ассоциации (АРА), предложенная в 1987 г.

1. Утренняя скованность суставов в течение не менее часа.

2. Артрит трех или более суставных групп. Имеется в виду припухлость мягких тканей или наличие жидкости в суставах, устанавливаемых врачом. Наличие только костных разрастании не учитывается. К анализируемым суставам относятся следующие 14 локализаций: правые или левые проксимальные межфаланговые суставы кистей, пястно-фаланговые, лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные и плюснефаланговые.

3. Артрит суставов кисти. Этому критерию соответствует наличие припухлости в одной из трех групп суставов: проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых или лучезапястных.

4. Симметричный артрит в группах суставов, перечисленных в п. 2. При этом в случае двустороннего воспаления проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов не требуется абсолютной симметричности.

5. Ревматоидные узелки, установленные врачом.

6. Наличие РФ в сыворотке крови. Считается необходимым установление повышенного содержания РФ в сыворотке крови любым методом, который оказывается положительным менее чем у 5% здоровых лиц.

7. Рентгенологические изменения. Под ними подразумевают типичные для РА рентгенологические изменения на рентгенограммах кистей в прямой проекции, включая костные эрозии или бесспорный остеопороз, локализованные в области пораженных суставов (наличие только остеоартрозных изменений не учитывается). Для диагноза РА требуется наличие не менее 4 из этих 7 критериев. Критерии с 1-го по 4-й должны иметь длительность не менее б нед. Каких-либо «критериев исключения» не используется. Не применяется также прежняя характеристика РА по степени достоверности: классический, определенный или вероятный.

Помимо позитивной диагностики РА, которая может с успехом базироваться на критериях АРА, следует также принимать во внимание важные общие отличия этой болезни от клинически близких заболеваний, что составляет основу ее дифференциальной диагностики.

Ниже рассмотрены некоторые ревматические заболевания, с которыми дифференцируют РА.

Реактивный артрит относится к так называемым «инфекционным артритам III типа»: артрит относительно часто развивается через 5-20 дней после инфекционного заболевания, но в полости воспаленного сустава не обнаруживают ни живых микроорганизмов, ни соответствующего антигенного материала. Наиболее вероятен иммунный патогенез болезни. Чаще всего реактивный артрит развивается после кишечных инфекций, вызванных шигеллой, сальмонеллой или иерсинией, и нередко ошибочно трактуется как РА. Для правильной диагностики имеют значение хронологическая связь с кишечной инфекцией, обнаружение соответствующих бактерий в испражнениях и антител в крови (особенно нарастание титра антител при повторных исследованиях), отсутствие РФ, более частое сочетание с антигеном гистосовместимости В27 и, что особенно важно, несомненное клиническое своеобразие. Так, практически всегда воспаляются коленные и (или) голеностопные суставы, артрит часто асимметричен, а иногда ограничивается всего одним суставом. Утренняя скованность нехарактерна. Артрит склонен к самостоятельному обратному развитию, и в течение первых 3 мес., как правило, наступает выздоровление (особенно под влиянием лечения индометацином или ортофеном). Хроническое течение возможно, но наблюдается редко.

Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева) на самых ранних этапах болезни дифференцируют от РА на основании таких признаков, как начало заболевания между 20 и 30 годами (преимущественно у мужчин), обратимые и часто несимметричные артриты крупных суставов, боль в тазобедренных суставах, пятках и ягодицах, ахиллодиния, невралгия седалищного нерва, боль в грудной клетке при дыхании и кашле, значительное увеличение СОЭ, не адекватное внешним признакам воспалительного процесса. Естественно, диагноз облегчается при наличии болей и ограничения движений в поясничном и грудном отделе позвоночника, но эти симптомы (как и рентгенологические признаки сакроилеита) могут появиться значительно позже.

Псориатический артрит легко диагностировать при сочетании с кожными симптомами псориаза. При отсутствии последних ошибки весьма часты. В связи с этим необходимо расспрашивать больного о наличии псориаза у него в прошлом либо у его кровных родственников, а также целенаправленно анализировать клинику суставных поражений. Псориатическому артриту свойственно более мягкое течение, меньшее число пораженных суставов, малая выраженность утренней скованности и асимметричность (хотя нередко существуют варианты с полной симметрией). Для диагноза псориатического артрита наиболее важны следующие признаки: артриты дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп; одновременное воспаление всех трех суставов хотя бы одного пальца руки (этот признак является по существу патогномоничным); диффузный отек одного или нескольких пальцев рук или ног в виде «сардельки»; фиолетово-розоватый оттенок кожи над воспаленным суставом (чего никогда не бывает при РА); частые сопутствующие признаки

сакроилеита и анкилозирующего спондилоартрита; нередкие признаки поражения ногтей – слоистость, разрыхленность и особенно «истыканность», при которой ноготь напоминает поверхность наперстка. Иногда информативна и рентгенологическая картина: асимметричность поражений, эрозии дистальных межфаланговых суставов и несуставных концов терминальных фаланг, у некоторых больных – характерные остеолитические изменения, приводящие к большим разрушениям и укорочениям фаланг, а также пястных и плюсневых костей. РФ не обнаруживается.

Мультицентрический ретикулогистиоцитоз представляет собой очень редкое системное заболевание, основными признаками которого являются симметричный деструктивный полиартрит и множественные подкожные узелки. Таким образом, по клиническим и рентгенологическим признакам заболевание имитирует РА. Основными отличиями служат мелкие размеры узелков (несколько миллиметров), их обилие и распространенность, множественные локализации (особенно на локтях и пальцах рук, часто на концевых фалангах, изредка даже на лице) и цвет (коричневато-красноватый или желтоватый). Решающее значение имеет биопсия узелка или синовиальной мембраны, позволяющая обнаружить крупные пенистые клетки, содержащие PAS-положительный материал. Такие же клетки могут быть найдены и в экссудате из воспаленного сустава. РФ не обнаруживается.

Определенные затруднения в диагностике РА у подростков и детей в течение многих лет вызывались неправильными представлениями о существовании особой нозологической формы – ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), якобы существенно отличающегося от РА взрослых. Со временем, однако, стало очевидным, что под названием ЮРА в действительности были объединены различные заболевания [Schaller J., 1984], в связи с чем для этой группы более рациональным был признан термин «хронический ювенильный артрит», не являющийся нозологическим определением.

Синдром Стилла более всего соответствует серонегативному РА с системными проявлениями. Однако своеобразие клинической картины позволяет считать его достаточно четко очерченным синдромом. Обращает внимание, что если классический РА впервые был описан интернистами и стал известен педиатрам значительно позже, то синдром Стилла, напротив, пришел во «взрослую» ревматологию из педиатрии.

В настоящее время не вызывает сомнений, что он может встречаться у взрослых людей в возрасте по крайней мере до 40 лет. Первые подобные описания появились в 70-х годах. Синдром Стилла часто бывает источником диагностических ошибок, чему особенно способствует тот факт, что системные проявления болезни нередко предшествуют артриту за несколько месяцев. Кроме того, умеренно выраженный артрит и тем более артралгии на фоне других, более выраженных симптомов часто не обнаруживаются или недооцениваются. Поэтому в связи с наличием высокой лихорадки, резкого похудания, увеличения печени, селезенки и лимфатических узлов, анемии и лейкоцитоза у многих больных ошибочно диагностируется лимфосаркома или лимфогранулематоз, а при обнаружении серозитов и сыпи – СКВ. Для правильного диагноза, помимо адекватной оценки суставного синдрома, большое значение имеет характер кожных высыпаний – нестойкие в течение дня, быстро возникающие и исчезающие розовые или красные пятна и полосы различной величины, иногда очень обильные. Основная локализация – туловище (чаще передняя поверхность), плечи и бедра.

Особого рассмотрения заслуживает истинно серонегативный РА, который полностью соответствует представлениям о классическом РА по критериям АРА, но при котором не обнаруживается РФ. Отграничила этот вариант Л.Г. Гроппа (1985-1987), которая правильно отметила, что если вначале РФ воспринимался лишь как характерный, но не обязательный лабораторный признак РА, то в последующем он объективно оказался одним из важных факторов дифференциальной диагностики ревматических заболеваний. Благодаря ему из группы РА были выделены такие самостоятельные болезни, как анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, синдром Рейтера, энтерогенные артриты. На первых этапах такого разграничения исследователи обращали внимание преимущественно на отсутствие РФ при данных вариантах «ревматоидного артрита». В дальнейшем, однако, оказалось, что им свойственны глубокие клинические, рентгенологические, иммунологические и генетические особенности, свидетельствующие об истинно нозологических различиях. Ретроспективно оценивая процесс разделения этих заболеваний, можно заключить, что различия по РФ во всех перечисленных случаях сочетались с существенными различиями в основных патологических процессах. В связи с этим возникает естественный вопрос о значении серонегативности у больных собственно РА.

При этом следует заметить, что речь идет о большой группе больных: по данным большинства авторов, среди лиц с РА около 20% не имеют РФ.

Представления о серонегативном РА до последнего времени остаются весьма противоречивыми: от отрицания каких-либо различий по сравнению с серопозитивным РА до признания его отдельной нозологической единицей. Ряд авторов считали серонегативный РА лишь доброкачественным вариантом серопозитивного РА.

Различия во взглядах на серонегативный РА прежде всего были связаны с отсутствием достаточно строгого отбора обследуемых больных, в связи с чем в эту группу включались лица с иными заболеваниями суставов. Кроме того, данная проблема ранее рассматривалась недостаточно комплексно. Практически все работы касались только частных вопросов – клинических, рентгенологических и т.д., что в связи с неоднородностью клинического материала приводило к противоречивым результатам. Отсутствовали сравнительные исследования, посвященные таким важным аспектам, как морфологические особенности серонегативного и серопозитивного РА.

В результате целенаправленных исследований Л.Г. Гроппа, использовавшей, строгие диагностические критерии и многостороннее комплексное обследование больных, стало очевидным, что серонегативный РА имеет существенные отличия от серопозитивного РА, касающиеся как клинико-рентгенологических проявлений, так и общих особенностей иммуно-воспалительного процесса.

Основные отличительные клинические признаки серонегативного РА – острое начало суставного синдрома с моноартрита крупного сустава (преимущественно коленного или лучезапястного), сменяющегося развитием симметричного полиартрита в течение первого года, редкость утренней скованности, быстро прогрессирующее вовлечение в процесс суставов запястья с частым рецидивированием и ранним нарушением функции на фоне относительно редкого и мало выраженного поражения межфаланговых, пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов, преобладание фиброзных изменений над экссудативными с частым возникновением контрактур. Характерной чертой может считаться также частое поражение тазобедренных суставов, заканчивающее-

ся в большинстве случаев развитием асептического некроза головки бедренной кости. Значительные отличия суставного синдрома у больных серонегативным РА выявляют при рентгенологическом исследовании: преобладание анкилозирования над эрозивным процессом, менее выраженный остеопороз, диссоциация (на 2-3 стадии) между тяжестью поражения суставов запястья и скромными изменениями пястно-фаланговых и межфаланговых суставов кистей, незначительные изменения суставов стоп.

Внесуставные проявления серонегативного РА характеризуются значительной частотой генерализованной лимфаденопатии, выраженной амиотрофии и поражения почек (в том числе вторичного амилоидоза). В то же время полинейропатия обнаруживается очень редко, а подкожные узелки вообще не встречаются.

Одной из наиболее ярких отличительных черт серонегативного РА оказалась плохая переносимость больными препаратов золота и D-пеницилламина.

Иммунологически серонегативный РА характеризуется повышенным содержанием в крови IgA, с уровнем которого коррелируют активность заболевания, типичные рентгенологические признаки поражения суставов запястья и содержание циркулирующих иммунных комплексов.

К особенностям патологического процесса при серонегативном РА относится слабая выраженность местных иммуноморфологических проявлений (отсутствие макрофагальной инфильтрации, скудная плазмоцитарная реакция) на фоне преобладающих изменений сосудов (фибриноидные изменения стенок, продуктивные эндоваскулиты, тромбоваскулиты) и преимущественного активирования фибробластических элементов.

Перечень наиболее существенных отличий серонегативного РА от серопозитивного завершают иммуногенетические данные, свидетельствующие о преобладании у серонегативных больных локуса DR1. В то же время DR4, встречающийся более чем у половины страдающих серопозитивным РА, при серонегативном РА обнаруживают не чаще, чем в общей популяции (приблизительно в 4 случаев).

Приведенные данные свидетельствуют о глубоких различиях между серонегативными и серопозитивными РА. Эти различия касаются клиники, течения, реакции на терапию, рентгенологической картины, морфологии, генетической предрасположенности, т.е. тех кардинальных аспектов, на которых базируется разграничение разных заболеваний. Нельзя исключить поэтому, что серопозитивный и истинно серонегативный РА в действительности являются разными болезнями.

В то же время весьма интересно, что существует небольшая группа больных с так называемым скрытым РФ, при котором классический IgM-РФ, вырабатываемый в небольших количествах, блокирован в иммунных комплексах и поэтому не обнаруживается обычными методами (для его обнаружения при этом необходима предварительная специальная диссоциация иммунных комплексов). Такие больные по основным признакам заболевания обнаруживают тесную близость с больными типичным серопозитивным РА и должны рассматриваться в общих нозологических рамках.

Течение и прогноз

Течение РА в принципе непредсказуемо. Несмотря на общую тенденцию болезни к хроническому течению, частым обострениям и прогрессированию, возможны сугубо доброкачественное течение и длительные, многолетние ремиссии. Более того, несомненно, имеются больные, у которых все заболевание исчерпывается единственной атакой РА. В подобных случаях можно говорить о выздоровлении или, более осторожно, о неопределенно длительной ремиссии. В то же время определить характер дальнейшего течения у каждого конкретного больного практически невозможно. Каждому ревматологу известны больные, у которых мягкое течение и даже длительные ремиссии сменялись неуклонным прогрессированием без явных провоцирующих влияний. С другой стороны, у серьезно инвалидизированных больных с длительным тяжелым течением болезни возможно (особенно при адекватной базисной терапии) полное устранение активности ревматоидного процесса.

Тем не менее, несмотря на невозможность точно предвидеть индивидуальный прогноз, существует ряд факторов, которые позволяют на «вероятностной» основе дать предположительную характеристику проспективного течения РА. Эти факторы, касающиеся совершенно различных и разнородных особенностей болезни и личности пациента, имеют, естественно, большее значение, когда они встречаются у конкретного больного не изолированно, а в сочетании. Кроме того, как вытекает из приводимого ниже перечисления, одни из них очевидны в самом начале болезни или на ее ранних стадиях, а другие могут быть сформулированы лишь после многолетнего течения болезни.

1. У женщин РА имеет тенденцию к более тяжелому течению, чем у мужчин.

2. У мужчин, занимающихся тяжелым физическим трудом, функциональное состояние органов движения часто остается вполне удовлетворительным, несмотря на явный воспалительный процесс в суставах, значительное нарастание лабораторных признаков активности и нередкие внесуставные проявления (ревматоидные узелки).

3. Начало заболевания в пожилом и старческом возрасте часто сочетается с быстрым прогрессированием болезни и тяжелой инвалидизацией. Это может быть объяснено сочетанием различных причин: возрастным ослаблением функций Т-системы иммунитета с утратой адекватного контроля аутоиммунных процессов и развитием остеопороза, гипотрофии мышц и снижением репаративных возможностей тканей, наличием сопутствующих заболеваний, ограничивающих физическую активность и возможности терапии.

4. В течение многих лет подчеркивалось, что серопозитивные больные имеют худший прогноз по сравнению с серонегативными. Это положение, однако, по существу неправильно и нуждается в иной формулировке. Дело в том, что среди серопозитивных больных более неблагоприятный прогноз имеют те, у кого титр РФ особенно высок. В то же время истинно серонегативный РА, являясь качественно отличным от серопозитивного, имеет столь же серьезный, а нередко и более тяжелый прогноз.

5. Быстрое развитие костных эрозий и типичных ревматоидных деформаций кисти (в течение первых 2 лет болезни) рассматривается как признак, отягчающий дальнейший прогноз.

6. Внесуставные проявления болезни отягощают прогноз (особенно невриты с развитием парезов, синдром Фелти, склерит и т.д.). В то же время ревматоидные узелки и изолированный кожный дигитальный васкулит не являются плохими прогностическими признаками.

7. Длительная высокая лихорадка и быстрое похудание, особенно сочетающееся с выраженной анемией, ухудшают прогноз.

8. Такие осложнения РА, как вторичный амилоидоз, асептический некроз головки бедренной кости и подвывих в атлантоаксиальном сочленении, являются предвестниками плохого прогноза.

9. Некоторое прогностическое значение имеет характер первичного поражения суставов. Существует мнение, что воспалительная припухлость двух и более суставов рук, особенно II и III пястно-фаланговых, симметричность поражения, вовлечение в процесс крупных суставов чаще предвещают более серьезное течение болезни. В то же время общее число воспаленных суставов при первом обращении к врачу не имеет существенного значения для темпов дальнейшего прогрессирования.

10. Значительно ухудшает прогноз болезни неэффективность терапии, как нестероидный противовоспалительный, так и особенно базисной. В частности, весьма отрицательным признаком является отсутствие клинического улучшения после назначения препаратов золота.

11. Стероидозависимость и невозможность снизить поддерживающую дозу ниже 7,5 мг преднизолона в сутки отягощают прогноз.

12. Определенно ухудшает прогноз болезни недостаточно активная терапия, не адекватная клинической выраженности РА. Это относится, в частности, к позднему назначению энергичного противовоспалительного лечения и в еще большей степени – к отказу от использования наиболее эффективных базисных препаратов (прежде всего золота). Главной причиной такого отказа почти всегда бывает боязнь лекарственных осложнений, отражающая в большинстве случаев невысокую квалификацию ревматолога.

К факторам, которые с определенной долей вероятности могут свидетельствовать о благоприятном прогнозе, ряд авторов относят малую выраженность припухлости суставов рук на ранней стадии РА, асимметричное поражение суставов в начале болезни, острое начало болезни в возрасте до 30 лет, хорошие результаты при первом назначении терапии (особенно нестероидной противовоспалительной), мужской пол и принадлежность к черной расе. Интересно, что обнаружение у больных РА антигена гистосовместимости DR4, определяемого при этой болезни в 2-2,5 раза, чаще, чем в контрольной группе, само по себе не свидетельствует о худшем прогнозе.

Значительная часть больных РА с течением времени инвалидизируется вследствие сохраняющейся активности воспалительного процесса в суставах с выраженным болевым синдромом или в результате стойких остаточных изменений, нарушающих функцию органов движения (контрактуры, подвывихи, анкилозы). Определить истинную частоту функциональной недостаточности суставов чрезвычайно сложно, поскольку ее приходится оценивать не только у лиц разных профессий, но и у людей,

не занимающихся организованным трудом (пожилые, домохозяйки и т.д.). По данным американской национальной службы здравоохранения, в США за период между I960 и 1962 г. среди 3,6 млн. взрослых больных РА в возрасте от 35 до 50 лет 1/3 составили инвалидизированные лица, что уже само по себе представляет огромную медицинскую и социальную проблему.

Смертность больных РА несколько выше, чем в общей популяции, несмотря на то, что при этом заболевании сравнительно редко возникает прямая угроза жизни. D. Mitchell и соавт. (1982) проследили 867 больных достоверным РА со средней длительностью заболевания 20,4 года в течение значительного времени (в среднем 9,1 года) в сопоставлении с полностью адекватной контрольной группой. За этот период умерли 259 больных РА. Было установлено, что среди лиц старше 55 лет продолжительность жизни мужчин была на 6 лет меньше, чем в общей популяции, а женщин – на 12 лет меньше. Показателями, коррелировавшими с укорочением жизни, оказались возраст больных и выраженность инвалидизации.

Несомненно, что проявления РА и его прямые осложнения, патогенетически связанные с основным заболеванием, в ряде случаев бывают непосредственной причиной смерти. К ним относятся очень редко встречающийся некротический ревматоидный васкулит с вовлечением жизненно важных органов, ревматоидное поражение легких, сдавление спинного мозга вследствие подвывиха шейных позвонков и наиболее часто – вторичный амилоидоз почек.

Кроме того, РА может привести к летальному исходу и вследствие опосредованных, менее очевидных механизмов. Так, свойственная заболеванию умеренная гипофункция иммунной системы является, по-видимому, одной из причин большей склонности к инфекционным осложнениям, в том числе тяжелым (септический артрит, сепсис, туберкулез, инфекции мочевых путей, септический эндокардит после хирургических вмешательств). Исходное снижение противоинфекционного иммунитета может значительно усугубляться длительным назначением кортикостероидов. Длительное снижение физической активности, иногда достигающее степени общей иммобилизации, способствует образованию венозных тромбов с риском эмболии легочной артерии. У отдельных больных может развиться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, особенно после операций на внутренних органах.

Причиной смерти могут быть и такие осложнения лекарственной терапии, как язвенные кровотечения (кортикостероиды и некоторые НПВП), агранулоцитоз и полная аплазия кроветворения (левамизол, препараты золота, D-пеницилламин и др.), легочный фиброзирующий альвеолит (D-пеницилламин), некротизирующий папиллит с недостаточностью функции почек (чаще анальгетические средства типа фенацетина, редко НПВП). В то же время следует подчеркнуть, что чаще больные РА умирают от сопутствующих заболеваний, не имеющих прямой связи с ревматоидным процессом. J. Rasker и J. Cosh (1981) отобрали для длительного наблюдения 100 больных достоверным РА с исходной продолжительностью болезни не более года. Через 18 лет умерли 43 человека, причем РА у 9 из них был прямой причиной смерти, а у 7 – косвенной (включая лекарственные осложнения). От совершенно иных причин умерли 27 больных. Примечательно, что исходное состояние 16 больных, смерть которых была связана с РА, при ретроспективном анализе оказалось по сравнению с остальными более тяжелым, в частности функциональная недостаточность суставов была более выраженной.

Такие причины смерти, как сердечно-сосудистые болезни, мозговые инсульты и злокачественные новообразования (за исключением лейкозов, гематосарком и лимфогранулематоза) среди больных с РА встречаются реже, чем в общей популяции. В то же время лимфомы, миелома и лейкозы развиваются у больных РА достоверно чаще, чем в контроле. Возможными причинами такого учащения могут быть исходное изменение функции Т-системы иммунитета и значительное нарастание пролиферативных процессов в лимфоидных органах, что повышает вероятность мутаций лимфоидных клеток и их последующего сохранения.

Несомненно, что прогноз РА во многом отражает общий уровень лекарственной терапии. В настоящее время прогноз относительно возможности ремиссии, трудоспособности и длительности жизни заметно выше, чем в 50-е годы, когда современные принципы лечения больных РА еще не сформировались (в частности, широко использовалось не постоянное поддерживающее, а лишь курсовое противовоспалительное и базисное лечение, быстро и резко отменялись кортикостероиды, среди базисных препаратов предпочитались более безопасные, но наименее эффективные хинолиновые средства и т.д.). По мере совершенствования методов антиревматоидной терапии можно ожидать дальнейшего улучшения прогноза болезни.

ЛЕЧЕНИЕ

Общие принципы терапии

Основу современной терапии больных РА составляет лекарственное лечение. При этом ведущий принцип лечения больных с преимущественно суставными (не висцеральными) формами РА состоит в сочетании применения одного из нестероидных быстро действующих антивоспалительных препаратов и средств длительного (базисного) действия. Эти группы лекарств существенно отличаются друг от друга.

Нестероидная противовоспалительная терапия вследствие прямой направленности на основной патологический процесс, быстрого наступления эффекта и отсутствия феномена зависимости занимает одно из центральных мест в программе лечебных мероприятий при РА. Эффективность НПВП, обладающих выраженным неспецифическим тормозящим влиянием на воспаление, проявляется обычно в течение первых суток применения, но почти также быстро прекращается после отмены. Последняя особенность объясняется быстрым выведением лекарств из организма, в связи с чем не развиваются тяжелые осложнения.

НПВП, применяемые при РА, считаются лекарствами «первого ряда», поскольку именно с них начинают лечение. При легких формах болезни существует определенная тенденция строить терапию на использовании только этих средств, однако в большинстве случаев этого недостаточно и необходимо присоединение базисных препаратов и методов местного лечения.

В течение многих лет нестероидная противовоспалительная терапия считалась только симптоматической, с чем в настоящее время нельзя согласиться. Воспаление представляет собой один из основных патологических процессов при ревматических заболеваниях. Чем выраженное воспалительный процесс и чем он длительнее (даже при неменяющейся интенсивности), тем большее и менее обратимое повреждающее действие оказывает он на пораженные ткани. При хроническом воспалении и прежде всего у больных РА каждый предыдущий этап становится предпосылкой, пусковым механизмом последующего, что приводит к неуклонному прогрессированию процесса в целом и развитию необратимых изменений. Поэтому НПВП, подавляя воспалительный процесс, способны оказывать по существу патогенетическое влияние, хотя они действуют при этом на вторичные звенья патогенеза, т.е. на уровне уже развившегося патологического процесса. Так, на ранних стадиях РА эти препараты не только быстро уменьшают боль и подавляют экссудативное воспаление за счет угнетения продукции простагландинов, кининов, активных кислородных радикалов и других медиаторов, но и тормозят миграцию нейтрофилов, ферменты которых способствуют прямому повреждению тканей и переходу в следующую фазу болезни, характеризующуюся преобладанием пролиферативных реакций и формированием паннуса, разрушающего хрящ и кость. Важно иметь в виду, что и на этой стадии болезни НПВП могут уменьшать тканевую деструкцию вследствие некоторого торможения клеточной пролиферации.

В соответствии с этими представлениями длительный (в течение многих месяцев) прием наиболее эффективных НПВП, в частности вольтарена, способен привести к замедлению прогрессирования патологического процесса, а не только к симптоматическому улучшению самочувствия. Имеются даже единичные сообщения об отсутствии рентгенологического прогрессирования суставных изменений при РА на фоне длительного приема НПВП.

Интересно, что на признанной модели хронического воспаления суставов – адъювантном артрите у крыс – НПВП оказывают не только симптоматическое, но и глубокое подавляющее влияние на основные проявления экспериментальной болезни, включая угнетение костного рассасывания.

Чтобы влияние НПВП на воспалительный процесс было заметным, их следует назначать длительно и в достаточно больших дозах.

За последние годы стал очевиден вред широко применявшегося ранее курсового назначения этих препаратов, поскольку после завершения «курса» обычно наступает обострение, поддающееся лечению хуже, чем предыдущее. Лучшие результаты дает их неопределенно длительный, иногда практически постоянный прием, позволяющий обеспечить явное уменьшение активности болезни, а у ряда больных – даже добиться ремиссии. Очевидно, в подобных случаях более глубокое и стойкое подавление воспаления приводит к уменьшению поступления в кровь продуктов тканевого распада, обладающих аутоантигенными свойствами, а тем самым и к уменьшению аутоиммунного ревматоидного процесса.

Поскольку лечение проводится в основном в амбулаторных условиях, очень важно сотрудничество больного с врачом, понимание пациентом необходимости непрерывной терапии, знание им возможных побочных эффектов и очевидных профилактических мероприятий, препятствующих развитию осложнений, особенно желудочно-кишечных (отказ от раздражающей пищи, курения, употребления алкоголя). При планировании длительной терапии НПВП необходимо предварительно

убедиться, что избранный препарат бесспорно эффективен и хорошо переносится в кратковременном (1-2-недельном) испытании. Следует подчеркнуть также, что монотерапия НПВП может считаться обоснованной и достаточной в основном у больных с нетяжелыми вариантами воспалительных ревматических заболеваний, особенно на ранних стадиях болезни и при условии устойчивого поддержания удовлетворительных результатов (как минимум – отсутствие выраженных артралгий и значительных экссудативных явлений, сохранение полного объема движений в суставах). В случае недостаточной эффективности НПВП к лечению присоединяют базисные средства, среди которых основное значение имеют препараты золота.

Поскольку все длительно действующие средства дают эффект очень медленно (иногда в течение нескольких месяцев) и не всегда обеспечивают ожидаемое улучшение, роль одновременно назначаемых НПВП остается значительной. Именно они обеспечивают лечебное действие в первый период назначения базисных препаратов, а в дальнейшем синергично с последними оказывают тормозящее влияние на хронический воспалительный процесс, хотя при этом их значение становится относительно меньшим.

Несмотря на десятки НПВП, современная ревматология использует лишь лучшие из них, в частности, в нашей стране – вольтарен, индометацин, напроксен, флугалин, пироксикам и бруфен, сохраняя также в резерве классические средства – ацетилсалициловую кислоту и бутадион. Стремиться к дальнейшему уменьшению числа используемых НПВП, несмотря на их неодинаковые противовоспалительные свойства, нецелесообразно, так как индивидуальные различия в реакциях больных на разные препараты побуждают врача активно изменять нестероидную противовоспалительную терапию с перспективой в ряде случаев получить более высокий результат от назначения более «слабого» (при его «усредненной» оценке) лекарства. Поэтому заранее предвидеть эффект определенного НПВП в каждом конкретном случае невозможно.

Суждение об индивидуальной сравнительной эффективности этих препаратов может быть вынесено лишь при последовательном применении сравниваемых НПВП у данного больного, причем оно может не совпадать с общим, т.е. среднестатистическим, представлением об их сравнительной эффективности.

Лечение обычно начинают каким-либо одним НПВП. Суточная доза ацетилсалициловой кислоты составляет при этом 3-4 г, бутадиона – 0,45-0,6 г, напроксена – 0,75-1 г, вольтарена и индометацина – 150 мг, бруфена – 1,2-1,6 г, пироксикама – 30-40 мг, флугалина – 300 мг. Лучшим из них по выраженности противовоспалительного и болеутоляющего действия и по переносимости является вольтарен. Индометацин и бутадион (как и комбинация бутадиона с амидопирином – реопирин) обладают яркими антивоспалительными свойствами, но переносимость их заметно хуже: оба препарата могут вызывать диспепсические явления и аллергические реакции; бутадион нередко вызывает задержку жидкости, индометацин – головную боль и головокружение. Пироксикам близок им по противовоспалительному эффекту, но особенно активен в этом отношении при использовании высоких доз – до 60 мг/сут, что вызывает опасения относительно его редкого, но потенциально возможного ульцерогенного действия. Флугалин и напроксен уступают индометацину и бутадиону по лечебному эффекту, но превосходят их по переносимости. Еще меньшей противовоспалительной активностью обладает бруфен, но сочетание явных болеутоляющих свойств и хорошей переносимости делает этот препарат весьма популярным.

Терапевтическое влияние этих средств при РА (прежде всего уменьшение артралгий и в меньшей степени экссудативных изменений суставов), если оно может быть достигнуто у данного больного, проявляется быстро. Отсутствие эффекта в течение 2-3 дней служит основанием для замены препарата. Однако приведенные выше данные о сравнительной эффективности этих средств не имеют абсолютного значения. У некоторых больных индивидуально отмечается неадекватно высокое лечебное действие отдельных лекарств. У таких больных, например, эффект бруфена может быть выше, чем эффект индометацина или вольтарена, хотя в большинстве случаев отмечаются обратные соотношения. Поэтому подбор препаратов для лечения больных РА сохраняет некоторые черты эмпиризма.

Быстро действующие противовоспалительные препараты назначают непрерывно в течение нескольких месяцев, чтобы оценить возможность развития ремиссии с помощью только этих лекарств. Основным ограничивающим фактором является переносимость лекарств, поэтому весьма перспективными в этом отношении являются бруфен, напроксен, флугалин и особенно вольтарен, которые при стабильном лечебном эффекте можно назначать годами.

Подробная характеристика основных НПВП, особенности механизма их действия и спорные вопросы тактики лечения рассмотрены в главе 2. Современная нестероидная противовоспалительная терапия добилась серьезных успехов. В большинстве случаев, однако, лечение только НПВП дает недостаточно устойчивый эффект; в то же время результат терапии заметно улучшается после присоединения длительно действующих антиревматоидных средств. В связи с этим целесообразно включать последние в терапию РА практически сразу же после установления диагноза.

Изолированное назначение НПВП реально используется либо при наиболее легких и наименее резистентных вариантах РА, либо (вынужденно) при плохой переносимости всех длительно действующих препаратов, что бывает не столь редко. Общая тактика применения нестероидных быстро действующих препаратов (особенно на первых этапах лечения) при их изолированном использовании или в сочетании с длительно действующими средствами одинакова.

Базисные препараты обладают рядом общих свойств: медленное наступление лечебного эффекта, более глубокое подавление ревматоидного процесса с возможностью устойчивой ремиссии (иногда длительно сохраняющейся и после отмены лечения), нередкая нормализация иммунологических показателей, в том числе содержания РФ, замедление деструктивных изменений. В отличие от быстро действующих НПВП эти препараты тормозят ревматоидный воспалительный процесс в основном опосредованно (по-видимому, вмешиваясь в течение иммунных реакции), так как прямым угнетающим влиянием на воспаление большинство из них не обладает. Детали их механизма действия, назначения и переносимости подробно рассмотрены в главе 2.

Лечение РА начинается с «традиционных» базисных средств (т.е. не с иммунодепрессантов). Лучшими среди них являются препараты золота. Отечественный препарат кризанол используют в виде внутримышечных инъекций 5% раствора (в 1 мл содержится 50 мг препарата, или 17 мг чистого золота). Назначают кризанол 1 раз в неделю, обычно с первой пробной инъекцией вводят 17 мг золота, с последующими – по 34 мг. Заметное улучшение чаще наступает через 3-4 мес. непрерывной терапии. Полное отсутствие эффекта к этому сроку обосновывает отмену ауротера-

пии. При лечебном действии золота улучшение наиболее выражено через 7-8 мес. лечения, когда часто развивается относительная ремиссия. В этих случаях в течение следующих 3-4 мес. вводят по 34 мг золота (т.е. по 2 мл 5% раствора) 1 раз в 2 нед, а в последующем, при сохранении достигнутого эффекта, 1 раз в 3 нед. в течение неопределенного долгого времени, т.е. практически постоянно. Более редкие введения, а тем более отмена ауротерапии на фоне ремиссии нецелесообразны, так как имеют своим следствием развитие обострения, при котором повторное назначение золота почти всегда менее эффективно. За рубежом широко применяют аналогичные препараты санокризин и миокризин, при использовании которых разовая доза препарата составляет соответственно 37 и 50 мг. Эти препараты переносятся несколько лучше, чем кризанол. В 50 мг миокризина содержится 25 мг чистого золота. Ауротерапия приводит к ремиссии приблизительно у 80% больных РА, которые хорошо ее переносят. Имеются даже сообщения о восстановлении костной структуры после ауротерапии больных с эрозивным РА. К сожалению, назначение препаратов золота нередко приходится прекращать из-за возникновения осложнений: кожные сыпи, зуд, стоматит, признаки поражения почек, конъюнктивит, миалгии, лихорадка, головная боль, нейтропения с эозинофилией. Наличие исходного поражения почек и печени, выраженных цитопений является противопоказанием к проведению терапии кризанолом.

Последние годы в антиревматическую терапию включен препарат золота для приема внутрь – ауранофин, который назначают также длительно по 6 мг в день. Лишь при полной ремиссии доза может быть уменьшена до 3 мг в день. Переносимость ауранофина лучше, чем инъекционных препаратов золота, но эффективность слабее. Поэтому при ауротерапии целесообразно начинать ее с назначения ауранофина, а при неудовлетворительном результате заменить его кризанолом.

D-пеницилламин, назначаемый длительно по 0,3-0,6 г/сут., значительно уступает препаратам золота как по частоте и выраженности лечебного действия, так и по переносимости. Ему свойственны побочные влияния: тошнота, тяжелые зудящие дерматиты, поражение почек, агранулоцитоз, расстройства вкуса, аутоиммунные синдромы, напоминающие СКВ. Эти осложнения значительно ограничивают возможности его широкого использования при РА. Еще менее перспективным при РА следует считать левамизол, на который ранее возлагались большие надежды. Специальные контролируемые испытания в нашей стране показали, что этот препарат дает достоверный эффект лишь при длительном ежедневном приеме по 150 мг. Такое назначение, однако, повышает число побочных влияний по сравнению с иными, более щадящими, но не продемонстрировавшими явного лечебного действия схемами (например, прием по 150 мг препарата 3 последовательных дня в неделю; тем более использование еще меньших доз). Левамизол выводится из организма за 2 сут., поэтому перерывы между назначениями препарата не должны превышать этот период. К относительно менее опасным схемам относится применение препарата через день по 150 мг и даже по 75 мг, но в строго объективных условиях их достоверная эффективность не подтверждена. В то же время тяжелые и даже угрожающие жизни осложнения весьма часто развиваются при любых схемах лечения левамизолом. К ним относятся аллергические поражения кожи и слизистых оболочек, лихорадка с гриппоподобным синдромом, диспепсические явления, васкулит, тяжелая неврологическая патология (нарушения ориентации и сознания), нередко развивающийся агранулоцитоз.

Кроме того, улучшение после приема левамизола достигается реже, чем после ауротерапии, а степень его выраженности бывает меньшей: ремиссии достигаются в единичных случаях. Левамизолу, как и D-пеницилламину, в отличие от препаратов золота свойственна так называемая вторичная неэффективность: развившееся на их фоне улучшение в последующем сменяется обострением болезни, несмотря на прежнюю терапию и отсутствие явных поводов для ухудшения. В связи с этим левамизол следует использовать лишь при невозможности применять другие длительно действующие препараты, особенно в таких ситуациях, когда можно дополнительно рассчитывать на его иммуностимулирующие свойства (сопутствующие инфекции, опухоли). Абсолютно необходимыми условиями применения левамизола являются надежный контакт больного с врачом и еженедельные анализы крови.

За последние годы определенную популярность приобрели препараты сульфасалазин и салазопиридазин, которые, по крайней мере, не уступают D-пеницилламину по лечебному эффекту и превосходят его по переносимости. В первую неделю назначают по 0,5 г в день, во вторую – по 1 г, в третью – по 1,5 г. Основные лечебные дозы – 1,5-2 г в день. Эффект наступает через 2,5- 3 мес. и обычно бывает умеренным.

Хинолиновые препараты (делагил и плаквенил) среди длительно действующих антиревматоидных препаратов применяют в повседневной практике чаще других, поскольку больные их хорошо переносят, и не требуется такого строгого контроля переносимости, как при использовании других базисных средств. Суточная доза делагила составляет 0,25 г (в первые 3-6 нед. лечения иногда 0,5 г), плаквенила – 0,2 г, в первые недели – до 0,4 г. Эти препараты назначают длительно, при заметном улучшении и хорошей переносимости – в течение нескольких лет, причем при необходимости дневную дозу можно уменьшить вдвое; иногда делают перерывы на 2-3 мес. (чаще летом) и т.д. В период терапии хинолиновыми производными следует контролировать состояние глазного дна и ширину полей зрения (1 раз в 3-4 мес.), картину крови (крайне редко развивается стойкая лейкопения). Переносимость плаквенила по сравнению с делагилом лучшая. Лечебный эффект эти препараты дают иногда очень поздно – через 3-6 мес., если он отсутствует после полугода непрерывной терапии, дальнейшее назначение препаратов нецелесообразно.

Хинолиновые препараты являются самыми сильными среди длительно действующих медикаментозных средств для лечения больных РА. Поэтому их можно использовать лишь для лечения наиболее легких и медленно прогрессирующих вариантов болезни. Ряд ревматологов за последние годы полагают, что назначение этих препаратов больным РА вообще малоцелесообразно.

Суммируя изложенное, можно констатировать, что основным базисным средствам для лечения больных РА являются препараты золота, с которых при прочих равных условиях (отсутствие противопоказаний и т.д.) следует начинать терапию. Если ауротерапия по каким-либо причинам невозможна, нужно назначать другой длительно действующий препарат, учитывая при этом меньшие лечебные возможности его. Если отсутствие терапевтического эффекта назначенных препаратов также очевидно или назначение их заведомо нецелесообразно или невозможно, в терапию следует включать иммунодепрессанты. Среди последних для лечения РА используют метотрексат, в меньшей степени – азатиоприн. Оба препарата активные цитостатиче-

ские средства, наиболее сильно действующие на активно пролиферирующие клетки, к которым у больных РА относятся клеточные элементы как иммунокомпетентной системы, так и очагов воспаления. Именно эта направленность определяет лечебный эффект иммунодепрессантов при ревматических заболеваниях. Благодаря своим цитостатическим свойствам иммунодепрессанты дают неспецифический антивоспалительный эффект за счет тормозящего действия на клеточную (пролиферативную) фазу воспаления. В отличие от прежних представлений, подавление воспалительного процесса происходит неодновременно с явной иммунодепрессией, а иногда достоверных признаков последней по общепринятым иммунологическим показателям вообще не наблюдается. Мы не рекомендуем назначать без особых показаний (неэффективность всех остальных препаратов) ранее очень популярный иммунодепрессант хлорбутин (лейкеран), на фоне лечения которым в наших наблюдениях у 4 больных развились злокачественные опухоли. Ряд авторов считают, однако, что в подобных случаях речь может идти лишь о случайных совпадениях. Метотрексат, считающийся в настоящее время лучшим иммунодепрессантом, назначают преимущественно в малых дозах, что почти полностью устранило проблему его побочных эффектов. Применяют обычно по 7,5 мг в неделю: в течение любых двух последовательных дней 3 раза по 2,5 мг с интервалом между приемами по 12 ч. Азатиоприн назначают по 150 мг/сут., хлорбутин – по 6-8 мг/сут. Первые признаки клинического эффекта наступают обычно через 3-4 нед. Через 2-3 мес. при хорошей переносимости этих лекарств больных переводят на поддерживающее лечение, которое может продолжаться длительно (при необходимости и терапевтическом эффекте до 2-3 лет). Поддерживающие суточные дозы азатиоприна составляют 100-75-50 мг, хлорбутина – 2 мг. Метотресат обычно назначают в неизменной дозе (7,5 мг в неделю), при полной ремиссии или сомнениях в переносимости эта доза может быть уменьшена до 5 мг. Эффективность каждого из этих препаратов при РА приблизительно равна эффекту препаратов золота. Переносимость их, как правило, хорошая (лучше, чем большинства остальных базисных средств). Однако иммунодепрессанты назначают реже в связи с традиционными представлениями об опасности аплазии, кроветворения, а также подавления противоинфекционного и особенно противоопухолевого иммунитета. В действительности же используемые при РА дозы иммунодепрессантов лишь у небольшого числа больных вызывают умеренное угнетение кроветворения (нейтропения, реже тромбоцитопения и анемия), нарушение менструального цикла и сперматогенеза, тошноту, кожный зуд. Азатиоприн у некоторых больных вызывает холестатическую желтуху. Активирование инфекций встречается редко. Вероятность риска онкологических осложнений при лечении больных РА азатиоприном пока неясна. Метотрексат считается единственным иммунодепрессантом, не оказывающим потенциального канцерогенного действия.

Значительно реже используется при РА такой иммунодепрессант, как циклофосфамид. Это объясняется тем, что серьезные побочные влияния свойственны ему чаще (помимо осложнений, характерных для всей группы иммунодепрессантов, он способен вызвать обратимое облысение и такое осложнение, как геморрагический цистит). Однако собственно лечебный эффект этого препарата при РА, по-видимому, выше, чем эффект метотрексата, хлорбутина и азатиоприна, т. е. его можно использовать в более резистентных случаях болезни. Начальная суточная доза циклофосфамида составляет 100-150 мг, поддерживающая – 75-50-25 мг и даже 25 мг через день.

Среди новых иммунодепрессантов заслуживает внимания циклоспорин А, хорошо зарекомендовавший себя в трансплантологии. Он представляет собой грибковый метаболит, обладающий выраженным тормозящим влиянием на пролиферацию и функцию Т-лимфоцитов, особенно хелперов. Предполагается, в частности, что препарат угнетает образование рецепторов для интерлейкина-2 и блокирует рецепторы для пролактина. При РА циклоспорин применялся у ограниченного числа больных в суточной дозе 2,5-10 мг/кг, отмечено отчетливое клиническое улучшение, в том числе в двойном слепом исследовании [van Rijthoven A. et al., 1986]. В то же время наблюдались серьезные побочные эффекты: снижение функции почек с нарастанием уровня креатинина, артериальная гипертония, желудочно-кишечные расстройства, гиперплазия десен, парестезии, тремор, гипертрихоз, повышение уровня печеночных ферментов. Побочное действие препятствует более широкому применению циклоспорина в ревматологии. Наиболее перспективны малые дозы: 2,5-3 мг/кг в день.

В последние годы в литературе появились положительные отзывы об отечественном иммунодепрессивном препарате проспидине. Однако отсутствие проверочных исследований пока не позволяет судить о его действительном месте в лечении больных РА.

При появлении инфекционных или гематологических осложнений (в частности, снижение абсолютного числа нейтрофилов ниже $2 \cdot 10^9$/л) иммунодепрессанты необходимо отменить. Их можно назначать вновь после полного исчезновения осложнений, но в уменьшенной дозе (50% от исходной). Противопоказания к их назначению – выраженные цитопении, паренхиматозные поражения печени, сопутствующие инфекции, беременность.

Таким образом, в настоящее время препараты золота и иммунодепрессанты (особенно метотрексат) являются, бесспорно, наиболее эффективными длительно действующими препаратами для лечения больных РА, значительно превосходя в этом отношении остальные базисные средства. В результате их назначения ремиссии развиваются не только значительно чаще, но оказываются более длительными и полными, что позволяет отказаться в эти периоды от приема остальных лекарственных препаратов (включая преднизолон и НПВП).

В применении базисных препаратов осложняющим обстоятельством является длительный период, требующийся для установления их эффективности либо неэффективности (до нескольких месяцев). Относительно более коротким этот период оказывается для имунодепрессантов. Для конкретного больного не существует надежных показателей, по которым до начала лечения можно надежно предсказать эффект терапии. Тем не менее, на основании обобщенных данных о сравнительной эффективности базисных препаратов представляется целесообразной следующая схема их использования. При отсутствии явных противопоказаний (изменения в анализах мочи и т.д.) следует начинать терапию с препаратов золота. В случае их неэффективности, что становится ясным через 3-4 мес., или непереносимости назначают D-пени-цилламин. При отсутствии удовлетворительных результатов через такой же срок препарат заменяют сульфасалазином или салазопиридазином. «Очередность» использования этих базисных средств и D-пеницилламина может меняться, т.е. после вынужденной отмены ауротерапии вполне допустимо назначить сульфасалазин или салазопиридазин, а D-пеницилламин при необходимости применить позже. Хинолиновые препараты за-

нимают в этой иерархии последнее место, причем, только при относительно легких вариантах болезни. Рассчитывать на их лечебный эффект при тяжелых формах РА практически невозможно. Левамизол не рекомендуется для повседневной практики.

Если возможности всех перечисленных базисных средств оказались исчерпанными и активность болезни не подавляется противовоспалительными препаратами, то при отсутствии противопоказаний следует начать терапию одним из иммунодепрессантов. Представляется наиболее рациональным первым применить метотрексат (исходя из возможности применения малых доз, их хорошей переносимости и отсутствия канцерогенное), а при необходимости его замены из-за малого эффекта или побочного действия назначать другие иммунодепрессанты в следующем порядке: азатиоприн, циклофосфамид, хлорбутин.

Подбор адекватного базисного средства может у отдельных больных потребовать весьма много времени. В этот период, особенно если он затягивается, чрезвычайно важно подавить активность процесса и устранить болевой синдром с помощью НПВП, средств местной терапии (см. ниже) и при необходимости – кортикостероидов. Применение кортикостероидов при РА следует максимально ограничить в связи с частым развитием стероидозависимости и возможностью серьезных осложнений. Не случайно существует афоризм об обратной пропорциональности квалификации ревматолога и частрты назначения им стероидных препаратов при РА. Тем не менее, у некоторых больных воспалительный процесс бывает настолько ярким, что негормональные противовоспалительные препараты оказываются явно неэффективными и не уменьшают боли в суставах, экссудативные изменения, лихорадку (динамика лабораторных показателей в первый период терапии имеет гораздо меньшее значение). Необходимо подчеркнуть, что существует своеобразная категория больных РА, у которых практически полностью неэффективны любые нестероидные препараты (даже в сочетании и при использовании больших доз), но быстрое и яркое клиническое улучшение достигается при назначении даже малых доз преднизолона. Возможно, что это связано с некоторыми качественными особенностями воспалительного процесса. В таких случаях приходится назначать стероидные препараты – лучше всего преднизолон в суточной дозе 10-15 мг с последующим медленным снижением дозы (после достижения эффекта) на 1/4-1/8 таблетки каждые 5-7 дней. При редко встречающихся особенно тяжелых гиперпиретических и суставно-висцеральных формах РА дозу преднизолона иногда необходимо повысить до 25-30 мг/сут. В подобных случаях отменить его бывает очень трудно. Следует учитывать, что уменьшить дозу и тем более отменить гормональные препараты надежно удается лишь в тот период, когда проявляется эффект длительно действующих антиревматоидных средств (т.е. через несколько месяцев приема последних).

В большинстве случаев присоединение небольшой дозы преднизолона к оказавшемуся неэффективным НПВП не сопровождается отменой последнего. В период развития ремиссии или яркого улучшения на фоне лечения базисными препаратами вначале делается попытка снизить дозу преднизолона (до его отмены) и лишь затем, если эта попытка удалась, начать уменьшать дозу нестероидных средств с тем, чтобы при наиболее благоприятных результатах оставить в терапии только поддерживающие дозы базисного препарата.

Лечение внесуставных поражений

РА – системное заболевание, и стратегия терапии его собственно артритических и внесуставных поражений в принципе однотипна. В то же время нередко внесуставные проявления требуют дополнительного лечения.

Анемия у больных РА обычно исчезает при подавлении активности болезни. Однако при значительном снижении уровня гемоглобина в сочетании с низким цветовым показателем оправдан длительный прием внутрь препаратов железа (гемостимулин, феррум Лек, орферон, конферон и т.д.). По-видимому, несмотря на рассмотренные выше особенности обмена железа при этом заболевании (повышенное связывание макрофагальной системой и отсутствие истинного дефицита), регулярное поступление лекарственного железа в кровоток способствует его использованию костным мозгом и приводит к нарастанию уровня гемоглобина. Парентеральное введение препаратов железа нерационально. При внутримышечных инъекциях часто возникают болезненные и плохо рассасывающиеся инфильтраты. После внутривенных введений больших доз железа наблюдались единичные случаи обострения артрита (якобы вследствие отложения железа в синовиальной мембране), хотя подобные сообщения недостаточно убедительны. Больным с особенно выраженной анемией (уровень гемоглобина 80 г/л и ниже), помимо препаратов железа, показаны также переливания эритроцитной массы.

У больных РА описано около 50 случаев апластической анемии, связываемой с индивидуальной реакцией на лекарственные препараты (золото, иммунодепрессанты, D-пеницилламин, индометацин). Это угрожающее жизни осложнение лечат по общим принципам терапии апластической анемии – частые гемотрансфузии, ретаболил, преднизолон, в отдельных случаях трансплантация костного мозга.

Синдром повышенной вязкости сыворотки крови редко наблюдается при РА. В случае его значительной выраженности лучшим методом является плазмаферез и назначение преднизолона и иммунодепрессантов, т.е. препаратов, направленных на подавление образования иммунных комплексов – одной из основных причин повышенной вязкости сыворотки крови.

Серьезные ревматоидные поражения сердца в ряде случаев также могут потребовать дополнительной терапии, хотя нередко при этом необходимо лишь активизировать основное лечение (в частности, увеличить дозы кортикостероидов при нарастании клинических симптомов экссудативного перикардита или тяжелом миокардите как проявлении системного васкулита). У единичных больных с тяжелым экссудативным перикардитом и симптомами сердечной тампонады приходится прибегать к пункции перикарда и эвакуации экссудата. Известны случаи тяжелого слипчивого перикардита с выраженным улучшением после перикардэктомии. При развитии недостаточности кровообращения вследствие диффузного миокардита необходимо, помимо усиления сгероидной терапии, ограничить количество жидкости и поваренной соли, назначить сердечные гликозиды и мочегонные, а при неэффективности их – также вазодилататоры. При выраженной гипотонии, напротив, показаны сосудотонизирующие средства. При эхокардиографическом обнаружении пристеночных тромбов или тем более лицам с симптомами эмболизации необходимы антикоагулянты. Стойкая тахикардия и экстрасистолия обычно хорошо поддаются назначе-

нию небольших доз анаприлина или других радреноблокаторов. При ревматоидных пороках сердца в отдельных случаях требовалось хирургическое лечение, в частности протезирование как митрального, так и аортального клапанов.

К особенностям терапии при ревматоидных поражениях органов дыхания следует отнести внутриплевральное введение кортикостероидов у больных с плевритом, плохо поддающимся системному назначению стероидов. Диффузный легочный фиброз в ранних стадиях, когда преобладают воспалительные изменения («ревматоидный пневмонит») следует лечить преднизолоном в сочетании с азатиоприном и циклофосфамидом.

Больным с отчетливой сенсорномоторной нейропатией целесообразно назначать преднизолон, начиная с 40-60 мг/сут., в сочетании с азатиоприном или циклофосфамидом. При наличии противопоказаний к этим препаратам или их непереносимости показан плазмаферез (особенно больным с криоглобулинемией). Поскольку в основе ревматоидной нейропатии лежит васкулит, рекомендуются также лекарственные средства, тормозящие агрегацию тромбоцитов (в частности, курантил), которые препятствуют «прилипанию» тромбоцитов к сосудистой стенке, а тем самым пролиферации интимы и закупорке просвета сосуда.

Для лечения синдрома запястного канала нередко требуется дополнительное местное применение диметилсульфоксида в сочетании с НПВП и, что обычно бывает особенно эффективным, введение кортикостероидов в полость лучезапястного сустава или под поперечную связку запястья. В отдельных случаях улучшение наступает после усиления общей антивоспалительной терапии. Необходимость в хирургическом лечении возникает крайне редко. Тождественные лечебные мероприятия проводятся больным с синдромом предплюсневого канала. Дополнительное значение в этих случаях приобретает ношение обуви, исключающей сдавление стопы.

Лечение при синдроме Фелти представляет собой трудную задачу, в частности, в связи с явными различиями в терапевтическом эффекте даже признанных лекарственных средств у конкретных больных. Как правило, в связи с лейкопенией обсуждается вопрос о назначении кортикостероидов. Наличие нейтропении без учащения интеркуррентных инфекционных заболеваний само по себе не требует гормонотерапии. Частые инфекции делают обоснованным использование преднизолона (обычно по 15-30 мг/сут.) в сочетании с антибиотиками, хотя у ряда больных его применение не приводит к увеличению числа неитрофилов. Кроме того, некоторые авторы опасаются, что кортикостероиды могут подавить фагоцитарную активность неитрофилов и тем самым способствовать инфекциям.

Среди базисных средств мы считаем лучшими препараты золота, которые у ряда больных на фоне общей ремиссии РА устраняют и все проявления синдрома Фелти. Имеются также сообщения о положительном, хотя и не столь выраженном, эффекте D-пеницилламина. Имеются единичные наблюдения успешного применения цитостатических препаратов, в том числе циклофосфамида и азатиоприна, сопровождающегося увеличением количества неитрофилов; подобные попытки должны проводиться очень осторожно в связи с риском усугубления лейкопении.

У небольшой группы больных число лейкоцитов увеличивается или полностью восстанавливается после длительного назначения карбоната лития до 300 мг 3 раза в сутки (обычно не раньше, чем через 3 нед назначения). Литию приписывается

способность повышать продукцию колониестимулирующего фактора. Роль этого метода лечения синдрома Фелти, как и применения андрогенов, по-видимому, сильно преувеличивается. Сохраняющиеся на фоне лекарственного лечения, рецидивирующие и плохо поддающиеся лечению инфекции, хронические незаживающие язвы голеней, глубокая тромбоцитопения считаются показаниями к спленэктомии. Следует иметь в виду, однако, что после этой небезразличной операции не менее чем у 1/4 больных не обнаруживают улучшения. В подобных случаях после спленэктомии следует вновь назначить лекарственную терапию, прежде всего преднизолон и препараты золота. К теоретически вполне обоснованным, но пока должным образом не изучавшимся методам лечения синдрома Фелти могут быть отнесены пульс-терапия большими дозами метилпреднизолона и плазмаферез либо их сочетание.

Лечение больных ревматоидным васкулитом зависит от его выраженности и степени генерализованности. Наличие только кожных проявлений (симптомы дигитального артериита, небольшие язвы голеней) не требует специальных терапевтических программ, но при недостаточной эффективности полных доз НПВП и активной базисной терапии (золото, D-пеницилламин) назначают небольшие дозы преднизолона (15-20 мг/сут.) и иммунодепрессанты. Такая же тактика рекомендуется и при умеренно выраженных неврологических проявлениях, в частности сенсорномоторной нейропатии. При очень редко наблюдающихся тяжелых системных ревматоидных васкулитах с угрожающим жизни поражением внутренних органов и нервной системы, лихорадкой, истощением и адинамией необходимы суточные дозы преднизолона 40-60 мг и иммунодепрессанты, особенно циклофосфамид (начиная со 150 мг в день). В подобных случаях особенно показана трехдневная пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг в день с последующим применением небольших доз преднизолона и иммунодепрессантов. В начале лечения пульс-терапия, возможно, может комбинироваться с плазмаферезом, но роль последнего в лечебных мероприятиях при системном ревматоидном васкулите еще нуждается в уточнении.

Лечение офтальмологической патологии проводится при обязательном участии окулиста. Терапия сухого кератоконъюнктивита заключается в частом увлажнении глаза путем закапывания изотонического раствора натрия хлорида или специальных комплексных растворов, так называемых искусственных слез, содержащих витамины, целлюлозу и т.д. Имеются сведения об эффективности бромгексина, который не только увеличивает общее количество слез, но и повышает содержание в них лизоцима. В некоторых случаях улучшение развивалось после искусственного закрытия слезного канала, что прекращало естественный отток слез из глаз. Простой эписклерит чаще не нуждается в лечении. Нередко свойственные ему неприятные ощущения, светобоязнь и покраснение глаза значительно уменьшаются после назначения капель с сосудосуживающими веществами. У больных с ненекротическим склеритом целесообразно назначение НПВП (бутадиона, индометацина, вольтарена), а при особенно тяжелых вариантах – кортикостероидов. Появление некротического компонента склерита служит показанием к использованию (помимо преднизолона) иммунодепрессантов (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат) в полных дозах.

Лечение основных осложнении ревматоидного артрита

Асептический некроз и деструкция головок бедренных костей.

Разрушение одной или обеих головок бедренных костей, наступающее вследствие асептического некроза или обычной для РА прогрессирующей костной деструкции, является одним из самых инвалидизирующих осложнений. Наиболее радикальный метод терапии в этих случаях – протезирование бедренных головок. Однако эта операция часто оказывается невозможной из-за тяжести состояния больного, его отказа от хирургического вмешательства и недостаточной подготовленности большинства ортопедических клиник к таким операциям. Поэтому пока основным методом лечения остается разработанный в Институте ревматологии РАМН комплекс консервативных мероприятий, рассчитанных на многолетнее применение.

Этот комплекс включает повторные курсы местного облучения лучами гелиевонеонового лазера. Первый курс состоит из 20-25 облучений по 1-3 мин., последующие – по 15-20 облучений; интервалы между ними 6-8 мес. Следует иметь в виду, что после 4-8-ой процедуры может наступить временное усиление боли в облучаемом тазобедренном суставе. Целесообразно длительное (несколько лет) назначение препаратов фторида натрия (оссин, кореберон по 50-60 мг в день), способствующего образованию костного матрикса.

Повышенной минерализации костной ткани способствует назначение тирокальцитонина, в частности отечественного препарата кальцитрина по 5 ЕД 1 раз в день внутримышечно в течение 30 дней. Курсы проводят 2-3 раза в год, в промежутках между ними с той же целью показано применение витамина D (500-1000 ЕД/сут.). Больному следует также длительно принимать препараты кальция (например, глюконат кальция по 1,5-3 г в день), что особенно необходимо в период лечения кальцитрином для устранения риска гипокальциемии. Приемы внутрь фторида натрия и препаратов кальция должны отделяться друг от друга интервалом не менее l,5-2 ч. Описанная схема лечения проводится на фоне необходимой базисной и противовоспалительной терапии, адекватной проявлениям РА. Однако у больных, получающих преднизолон, следует уменьшить его дозу до минимальной или отменить.

У большинства больных с деструкцией бедренных головок рекомендуемая терапия приводит к умеренному улучшению, уменьшению болевого синдрома и некоторому торможению прогрессирования. У отдельных больных развивается не только клиническое, но и заметное рентгенологическое улучшение с восстановлением структуры бедренной головки и появлением ранее отсутствовавшей суставной щели, что может объясняться только регенерацией костной ткани и суставного хряща. К сожалению, несмотря на подобные отдельные успехи, считавшиеся еще совсем недавно невозможными, в целом результаты консервативного лечения деструкции бедренных головок остаются пока неудовлетворительными.

Лечение больных с вторичным амилоидозом крайне сложно и до последнего времени оставалось бесперспективным. Известны многочисленные попытки применения различных средств, которые оказались неэффективными. К ним относятся включение в пищу сырой печени, инъекции печеночных экстрактов, большие дозы аскорбиновой кислоты, а также некоторые методы фармакотерапии – унитиол, D-пеницилламин, делагил, плаквенил, левамизол. В настоящее время для лечения вторичного амилоидоза при РА используют колхицин и диметилсульфоксид (ДМСО), причем последний представляется нам гораздо более перспектив-

ным. Оба препарата рассчитаны на постоянный прием, при явлениях непереносимости делают кратковременные перерывы, после чего терапия возобновляется меньшими дозами.

Основная лечебная доза колхиципа – 2 мг в день, при ее недостаточно хорошей переносимости – 1-1,5 мг. Наиболее частые побочные эффекты – понос, тошнота, рвота, гастралгии.

Лечение ДМСО начинают с суточной дозы 1 г – больной принимает внутрь 100 мл 1% раствора ДМСО в 3 приема (по 30-35 мл после еды). При хорошей переносимости суточную дозу через каждые 1-2 нед увеличивают на 1 г и доводят до 3-5 г (т.е. больной принимает в день 100 мл 3-5% раствора). Для уменьшения запаха препарат разводят фруктовым соком или добавляют мяту. Переносимость ДМСО обычно хорошая; отвращение к его запаху или тошнота встречаются весьма редко. Улучшение функции почек (увеличение клубочковой фильтрации, снижение уровня креатининемии) происходит у ряда больных через 1 мес. Своеобразно, что протеинурия уменьшается не параллельно улучшению почечной функции. У отдельных больных протеинурия в первые недели лечения может даже несколько нарастать. По частоте и выраженности лечебного воздействия ДМСО эффективнее колхицина [Муравьев Ю.В., 1989]. Результаты терапии ДМСО явно выше при его назначении в начальной стадии амилоидоза. В случае применения препарата в период азотемии эффект проблематичный.

Для лечения вторичного амилоидоза большое значение имеет эффективная терапия РА как такового. Имеются отдельные наблюдения прекращения прогрессирования и даже обратного развисия амилоидоза при ремиссии основного заболевания. Роль конкретных препаратов, вызвавших ремиссию, по-видимому, неспецифическая. Поэтому у отдельных больных речь может идти о разных лекарственных средствах. Вероятно, именно этим объясняются противоречивые данные некоторых авторов о роли иммунодепрессантов и преднизолона в терапии амилоидоза. Мы полагаем, что уменьшение клинико-лаборатор-ных проявлений амилоидоза при назначении этих препаратов происходит опосредованно – благодаря значительному уменьшению активности ревматоидного процесса. Если активность основного заболевания не уменьшается, амилоидоз продолжает прогрессировать, что может приводить к заключению об отрицательном влиянии указанных средств на его течение. Каких-либо убедительных данных о закономерном действии иммунодепрессантов и кортикостероидов непосредственно на развитие амилоидоза и его дальнейшую динамику пока нет.

Лечение резистентных форм ревматоидного артрита

Совершенствование методов лечения РА привело за последние годы к определенному улучшению результатов терапии. В то же время имеется категория больных, у которых улучшение не наблюдается даже под влиянием очень активной антиревматоидной терапии. В таких случаях упорно сохраняются резкий болевой синдром и другие признаки активности болезни, заболевание быстро прогрессирует, угрожая, в частности, развитием амилоидоза. Для лечения больных с наиболее резистентными формами РА разработаны описываемые ниже методы интенсивной терапии, значение которых пока окончательно не оценено.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ

Больным с высокой активностью воспалительного процесса и сильной болью в суставах, не поддающимися лечению небольшими и средними дозами преднизолона, показана внутривенная «пульс-терапия» сверхвысокими дозами метилпреднизолона. Ее классическая схема заключается в назначении 1 г препарата в день в течение 3 дней подряд. Эту дозу метилпреднизолона растворяют в 50-100 мл изотонического раствора натрия хлорида и медленно вводят в вену в течение 30-45 мин. Конкретные особенности механизма действия высоких доз стероидов, назначаемых в виде пульс-терапии (т.е. кратковременного прерывистого применения), не выяснены. Заметных изменений в гуморальных и клеточных иммунных реакциях (в том числе содержании РФ и кожных туберкулиновых пробах) не происходит. Через 2 часа после введения отмечается заметная лимфопения с избирательным подавлением количества Т-лимфоцитов, но уже через сутки эти изменения исчезают. Высокая концентрация метилпреднизолона в крови сохраняется только в течение 1-2 ч, а через 6-7 ч становится очень низкой.

В ряде случаев методика пульс-терапии видоизменялась: вводили иные разовые дозы (500-1500 мг метилпреднизолона), препарат назначали однократно или в течение 2 дней подряд, иногда практиковалась определенная периодичность, например по 1 г один раз в месяц в течение б мес.

Непосредственный клинический эффект пульс-терапия дает у большинства больных РА. Однако выраженность и длительность улучшения различны. Обычно заметно уменьшаются боль и воспалительные изменения в суставах, понижается температура тела, исчезает слабость, менее выражены лабораторные признаки воспалительной активности и т.д. В среднем длительность улучшения составляет 2-6 нед., хотя у некоторых больных она наблюдается лишь несколько дней. В очень редких случаях яркое улучшение, близкое к клинической ремиссии, длится несколько месяцев. Обращает внимание, что улучшение даже умеренной длительности (несколько недель) находится в определенном противоречии с отмеченным выше очень быстрым снижением концентрации метилпреднизолона, что заставляет предполагать наличие весьма глубокого подавления воспалительного процесса, которое на некоторое время прерывает «порочный круг» самовоспроизведения ревматоидного воспаления. В синовиальной жидкости воспаленных суставов при этом отмечается значительное уменьшение нейтрофилов, лимфоцитов, иммунных комплексов и С-реактивного белка, причем особенно снижается количество лимфоцитов, содержащих антигены DR.

Пульс-терапия, как правило, переносится весьма хорошо. Побочные явления наблюдаются редко, обычно бывают кратковременными и включают покраснение кожи лица и чувство жара (лицо «горит»), горький вкус во рту, головную боль, бессонницу, тахикардию, повышение АД, небольшую гипергликемию. Редко, особенно при повторных назначениях пульс-терапии, отмечались такие серьезные осложнения, как значительная гипотензия, аритмии, мучительная длительная икота, глаукома, судорожные реакции, асептический некроз кости. Наличие сопутствующей инфекции любого типа считается абсолютным противопоказанием к проведению пульс-терапии. Сугубая осторожность требуется у лиц пожилого возраста, а также у больных язвенной болезнью, гипертонией, сахарным диабетом.

Несмотря на высокую частоту положительных результатов значение пульс-терапии в общей стратегии лечения больных РА невелико, что объясняется кратковременностью ее эффекта и сравнительно быстрым нарастанием активности болез-

ни до исходного состояния. В то же время она является методом выбора в тех ситуациях, когда необходимо быстро устранить невыносимую боль в суставах или подавить тяжелые общие симптомы болезни (высокая лихорадка, адинамия), в том числе у больных с внесуставными поражениями, включая ревматоидный васкулит. Тем самым удается выиграть время для проявления эффекта иной терапии (в том числе иммунодепрессивной), для чего иногда необходимо проводить повторные курсы лечения высокими дозами метилпреднизолона. Есть основания предполагать, что у ряда больных даже один курс пульс-терапии не только дает непосредственный положительный эффект, но и улучшает реакцию организма на назначение других препаратов, в частности иммунодепрессантов, которые ранее у этих лиц не оказывали лечебного действия. Нельзя не оценить также психологического воздействия пульс-терапии, демонстрирующей тяжелому обездвиженному больному принципиальную обратимость наиболее мучительных проявлений его болезни.

ДРЕНАЖ ГРУДНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО ПРОТОКА

Предпосылкой к проведению дренажа грудного лимфатического протока (ДГП) у больных РА послужили представления о значении клеточных иммунных реакций в патогенезе данного заболевания. Метод заключается в хирургическом выделении грудного лимфатического протока и введении в него атравматического катетера, через который в течение длительного времени происходит отток лимфы в соединенный с катетером стерильный сосуд. Полученную лимфу центрифугируют в стерильных условиях, после чего осажденные клетки удаляют, а плазму вводят больному внутривенно. В течение суток удаляется около 10 млрд. лимфоцитов. Первое описание ДГП относится к 1964 г., наиболее полное контролируемое изучение метода принадлежит H. Paulus и соавт. (1977, 1978). Эти исследователи проводили ДГП у 9 тяжелобольных РА достаточно длительно (от 19 до 105 дней) и получили значительное клиническое и гистологическое улучшение по сравнению с адекватной контрольной группой. Явные клинические признаки улучшения отмечались через 2-3 нед лечения, а в нашем собственном наблюдении – через неделю. Однако после завершения ДГП сравнительно быстро наступал рецидив болезни (через 2-12 нед.). Существенно, что при внутривенной реинфузии больным их собственных живых лимфоцитов или введении этих лимфоцитов в сустав наступает явное обострение. Клеточные и некоторые гуморальные иммунные реакции после проведения ДГП подавляются, но воспалительный ответ на химические и механические раздражители не изменяется. J. Vaughan и соавт. (1984) подтвердили высокий лечебный эффект ДГП у 5 больных, не поддававшихся базисной терапии. У 2 больных улучшение длилось до 9 мес.

Несмотря на свою очевидную эффективность, ДГП не может считаться перспективным методом лечения ввиду его технической сложности, неудобств для больного и сравнительной кратковременности улучшения после прекращения дренирования. В то же время велико научное значение этого метода, впервые прямо показавшего патогенное значение лимфоцитов для развития РА. После введения в практику лимфоцитафереза (см. ниже) проведение ДГП не может считаться целесообразным.

АФЕРЕЗ

Под аферезом в соответствии с буквальным значением термина понимается удаление какого-либо компонента циркулирующей крови. По существу рассмотренный выше дренаж грудного лимфатического протока также может рассматриваться как своеобразный вариант афереза. Создание усовершенствованных сепараторов сделало в настоящее время возможным удаление из кровотока как определенных количеств плазмы, так и избирательно-клеточных элементов. При РА, не поддающемся классическому современному лечению, внимание исследователей привлекают потенциальные терапевтические возможности удаления циркулирующих иммунных комплексов (посредством плазмафереза) и лимфоцитов (лимфоцитафврез), поскольку и тем, и другим принадлежит важная роль в развитии болезни.

Плазмаферез при РА осуществляется по разным схемам, но чаще проводится 2 раза в неделю в течение 3 нед. За одну процедуру обычно удаляется 40 мл плазмы/кг массы тела, но не более 3 л. Этот объем восполняется внутривенным введением альбумина и изотонического раствора натрия хлорида. Первые сообщения о результатах плазмафереза были весьма оптимистическими, но и в них обращалось внимание на кратковременность достигнутого улучшения. Однако в контролируемых исследованиях, в том числе двойных слепых [Wallace D. et al., 1982; Dwosh J. et al., 1983], плазмаферез оказался неэффективным. Кроме того, степень клинического улучшения не обнаружила параллелизма со снижением уровня циркулирующих иммунных комплексов. Нельзя не учитывать также, что при плазмаферезе организм теряет большой комплекс веществ (гормоны, факторы свертывания, электролиты, естественные регуляторы воспаления и болевого восприятия и др.), в связи с чем результат оказывается трудно предсказуемым. В то же время плазмаферез определенно показан больным РА с высоким содержанием криоглобулинов и особенно с синдромом повышенной вязкости крови. Те же соображения относятся и к гемосорбции – популярному у нас методу экстракорпоральной терапии, при котором кровь пропускается через колонки с адсорбентами, после чего возвращается в кровоток. Неспецифичность «очищения» крови от патогенных факторов при этом представляется еще большей, чем при плазмаферезе.

Лимфоцитаферез в контролируемом рандомизированном исследовании J. Karsh и соавт. (1981) дал умеренный положительный эффект. Больные получили от 13 до 16 процедур в течение 5 нед. (по 2-3 в неделю). У каждого больного за это время было удалено в среднем 137 млрд. лимфоцитов, а в периферической крови их количество снизилось в среднем с 2100 до 900 в 1 мм^3. По сравнению с контрольной группой, где применялись «плацебопроцедуры», достоверно уменьшилось количество воспаленных суставов, но существенно не изменились боль, утренняя скованность, сила кисти и количество болезненных суставов. Своеобразно, что в открытом исследовании этих же авторов (1979) результаты оценивались более оптимистически.

Лечебный эффект дренирования грудного лимфатического протока превосходит эффект лимфоцитафереза, хотя при обоих методах из организма удаляются лимфоциты. По-видимому, это связано не только с тем, что при дренировании протока обычно удаляется большее число клеток в течение более длительного времени, но и с тем, что это удаление происходит постоянно. Тем самым устраняется воз-

можность для периодического нарастания количества лимфоцитов (что по принципу «рикошета» происходит после каждой процедуры лимфоцитафереза) с перспективой проявления их патогенного влияния.

Одновременное удаление из крови плазмы и лимфоцитов с теоретических позиций кажется особенно оправданным, поскольку при этом можно ожидать сочетанного устранения гуморальных и клеточных повреждающих факторов. Реальные результаты, однако, оказались противоречивыми. Существуют 2 двойных слепых исследования лимфоплазмафереза. В одном из них D. Wallace и соавт. (1982) отметили улучшение после 9 процедур. В то же время W. Verdickt и соавт. (1983) на большем контингенте не обнаружили достоверного клинического эффекта по сравнению с контрольной группой. Среди больных, получавших лимфоплазма ферез, заметно уменьшались показатели СОЭ, С-реактивного белка и IgG, но уже через 5 нед после окончания цикла терапии они повысились до исходного уровня.

Таким образом, объективная оценка методов афереза (особенно плазмафереза) побуждает отнестись к ним с известным скепсисом. Энтузиазм их первоначального использования сменился определенным разочарованием. До последнего времени подчеркиваются положительные результаты и остаются в тени нередкие случаи слабого или очень кратковременного лечебного эффекта, отсутствия улучшения и даже клинического ухудшения. К этому следует добавить очень высокую стоимость процедур и сложность их проведения. Необходимо учитывать также возможность побочных эффектов (анемия, геморрагический диатез, тромбозы, задержка жидкости с гиперволемией, колебания уровня электролитов в крови, снижение уровня АД), хотя они и наблюдаются редко. В терапии больных РА эти методы вряд ли займут значительное место, хотя и сохранят несомненное значение по специальным показаниям (типа синдрома повышенной вязкости крови).

ОБЩЕЕ ОБЛУЧЕНИЕ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ

Этот метод может рассматриваться как «последнее прибежище» в терапии особо тяжелого РА, не поддающегося остальным лечебным воздействиям. Первые наблюдения были опубликованы сравнительно недавно [Kotzin B. et al., 1981; Trentham D. et al., 1981]. Облучались основные группы лимфатических узлов (шейные, подмышечные, медиастинальные, корней легких, поддиафрагмальные, включая парааортальные, подвздошные, паховобедренные), вилочковая железа и селезенка. Первые из указанных авторов назначали суммарную дозу 2000 рад за 5-6 нед. без длительных перерывов (больные облучались 4-5 дней в каждую неделю); вторые – 3000 рад в течение 13-15 нед., включая двухнедельные перерывы. Достоверное улучшение через 6 мес. было достигнуто у 80% больных, причем у большинства оно длилось около года. Среди работ, подтвердивших впоследствии эти результаты, особенно важно выделить два рандомизированных двойных слепых исследования. В одном из них S. Strober и соавт. (1985) сопоставили у 26 больных результаты общего облучения лимфоидной системы в дозах 2000 и 200 рад. Лечебный эффект большей дозы оказался достоверно выше и сопровождался заметным улучшением клинических и иммунологических показателей. J. Hanly и соавт. (1986) в аналогичном исследовании сравнили эффективность доз 2000 и 750 рад у 20 больных. Достоверное улучшение было отмечено в обеих группах, причем через 6 мес. существенное уменьшение припухлости суставов произошло только в группе, получив-

шей 750 рад. Эти результаты позволяют надеяться, что в особо тяжелых случаях РА вынужденное применение облучения лимфоидной ткани может проводиться в меньших дозах по сравнению с используемыми ранее.

В результате облучения изменяются в основном клеточные иммунологические показатели: развивается длительная лимфопения, причем особенно уменьшается количество Т-хелперов; снижается также пролиферативная реакция лимфоцитов в ответ на воздействие митогенов. В то же время заметных изменений в гуморальных иммунологических показателях (содержание РФ, иммунных комплексов, ядерных антител, иммуноглобулинов) не отмечалось.

Побочные эффекты общего облучения лимфоидной ткани встречаются часто и могут быть тяжелыми. Слабость и утомляемость, нередко сочетающиеся с желудочно-кишечными расстройствами, возникают почти у каждого. Весьма часты также анорексия, ксеростомия с потерей зубов и облысение. Среди прочих тяжелых осложнений необходимо отметить значительное похудание, признаки угнетения костного мозга (прежде всего лейкопению) и особенно инфекции (как бактериальные, так и вирусные типа опоясывающего лишая). Существует мнение об отрицательном влиянии облучения на коронарную патологию. Описаны сравнительно частые летальные осложнения. К ним относятся сепсис (в 3 случаях), инфаркт миокарда, острая сердечнолегочная недостаточность.

Побочное действие облучения лимфоидной системы у больных РА наблюдается заметно чаще, чем при лимфогранулематозе.

Таким образом, несмотря на лечебный эффект этого метода терапии, он вряд ли может рассчитывать на широкое внедрение в ревматологию, поскольку сопровождается значительной частотой осложнений и высокой смертностью. Весьма возможно, что меньшие дозы облучения приведут к лучшей переносимости. Однако при этом может возрасти риск поздних онкогематологических осложнений, поскольку малые дозы, не уничтожая стволовые клетки, могут вызвать в них соответствующие мутации. Как и дренаж грудного лимфатического протока, облучение лимфоидной ткани способствовало лучшим представлениям о патогенезе РА, в частности об особенно важной роли клеточных (именно Т-клеточных) иммунных реакций в развитии болезни.

КОМБИНИРОВАННАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ

Одним из своеобразных подходов к лечению резистентных форм РА является попытка патогенетически обоснованного сочетанного назначения базисных препаратов [Сигидин Я.А., Жуковская Г.Н., 1990]. Этот принцип терапии, до настоящего времени целенаправленно не разрабатывавшийся, представляется нам оправданным с точки зрения современных представлений о механизме действия антиревматоидных базисных средств. Накопленный за последние годы материал позволяет считать, что наиболее вероятным общим компонентом в механизме лечебного влияния этих средств является иммунодепрессия. Однако характер и масштабы иммунодепрессивного эффекта, как и конкретные пути его достижения, у разных препаратов совершенно различны. Антиметаболиты и алкилирующие средства вызывают иммунодепрессию в связи с универсальным цитостатическим действием, распространяющимся и на клетки иммунокомпонентной системы. Препараты золота и хинолиновые производные тормозят взаимодействие Т-лимфоцитов и макрофагов за счет избирательного по-

давления функции последних. При этом воздействие золота более выражено. D-пеницилламин угнетает указанное взаимодействие, ингибируя функцию Т-хелперов. Левамизол тормозит патологическую эффекторную функцию иммунокомпетентных клеток благодаря активированию нормальных киллеров и макрофагов, т.е. осуществляет «иммунодепрессию посредством иммуностимуляции». Поскольку точки приложения различных базисных средств оказываются, таким образом, различными, то становится очевидной целесообразность последовательной замены различных препаратов этой группы в случае их недостаточной эффективности. Отсутствие заметного улучшения при назначении одного из таких препаратов позволяет предположить, что те звенья иммунных реакций, на которые влияет данное лекарство, не играют ведущей роли в развитии болезни у конкретного больного. Принципиальные различия в механизмах действия базисных средств опровергают, в частности, мнение некоторых авторов, считающих, что в случае отсутствия лечебного действия D-пеницилламина его замена препаратами золота также не приведет к улучшению, и наоборот. В то же время все сказанное не опровергает огромный клинический материал, свидетельствующий, что среди базисных препаратов наиболее высокий терапевтический результат достигается при назначении соединений золота и цитостатических иммунодепрессантов. По-видимому, их механизм действия оказывается адекватным тем особенностям иммунопатологии, которые встречаются при РА с наибольшей закономерностью и имеют относительно большее значение в развитии болезни.

В прошлом предпринимались отдельные попытки одновременного применения препаратов золота и хинолиновых производных, но они получили отрицательную оценку в связи с незначительным нарастанием лечебного эффекта и опасением суммирования возможных осложнений. В 80е годы вновь появились единичные работы, посвященные изучению эффективности комбинированной базисной терапии. Каждая из них заслуживает серьезного внимания.

T. Bunch и соавт. (1984) провели у 56 больных быстро прогрессирующим РА двухлетнее двойное слепое клиническое изучение D-пеницилламина в средней суточной дозе 7 мг/кг и плаквенила (2,2 мг/кг) при их раздельном и комбинированном назначении. Через 6 мес. непрерывной терапии значительное улучшение среди лечившихся D-пеницилламином было достигнуто у 43% больных, плаквенилом – у 17%, их комбинацией – у 29%. Таким образом, комбинация D-пеницилламина и плаквенила оказалась явно нецелесообразной. Аналогичное заключение может быть сделано по итогам работы T. Gibson и соавт. (1986), сопоставивших результаты назначения D-пеницилламина, хлорохина и их сочетанного применения. Через 12 мес. лечения количество улучшившихся показателей было приблизительно одинаковым во всех 3 группах. Кроме того, частота побочных эффектов при комбинированной терапии была максимальной. При сравнении клинической эффективности сульфасалазина (2 г/сут.) и сочетания этого препарата с D-пеницилламином (500 мг/сут.) оказалось, что комбинация данных базисных средств, хотя и привела к несколько более высокому терапевтическому результату, чаще вызывала побочные эффекты [Taggart A. et al., 1987].

Более определенные указания на преимущества сочетанной базисной терапии РА получены в работах авторов, использовавших комбинации иммунодепрессивных препаратов. Так, D. McCarty и G. Carrera (1982) в открытом исследовании изучали эффективность и переносимость комбинированной терапии малыми дозами разных иммунодепрессантов у 17 больных с тяжелым прогрессирующим РА в течение 27 мес. Средние суточные дозы циклофосфамида, азатиоприна и плаквенила составили

соответственно 38,5, 55 и 221 мг. На фоне комбинированной терапии отмечалось достижение клинической ремиссии у 7 больных, у 5 из которых наблюдалась полная (клинико-лабораторная) ремиссия. Доза преднизолона была заметно уменьшена у 9 из 10 больных. Особенно важно, что у 9 больных произошла рекортикация костных эрозий. Побочные эффекты были мало выраженными и не требовали отмены лечения, за исключением 4 больных, которые длительное время принимали кортикостероиды. На основании своих материалов авторы полагают, что комбинированная терапия малыми дозами цитостатических препаратов, каждый из которых эффективен при раздельном назначении только в больших дозах, может дать заметный суммарный эффект без нарастания побочных реакций. В то же время они пришли к выводу, что данную схему вследствие плохой переносимости не следует рекомендовать больным, длительно получающим гормональную терапию. В рандомизированном исследовании N. Tiliakos (1986) сочетанная терапия плаквенилом (400 мг/сут.) и низкими дозами цитостатических препаратов (циклофосфамид 25 мг/сут. и метотрексат 5 мг/нед.) у больных РА, не поддающихся лечению препаратами золота и D-пеницилламином, оказалась наиболее эффективной и хорошо переносимой. Сравнение проводилось между тремя группами. Первая группа (12 больных) получала указанную комбинацию препаратов, вторая группа (9 больных) – метотрексат (10-15 мг/нед.) и третья (9 больных) – неиммунодепрессивные базисные препараты. Через 16-25 мес. в первой группе отмечалось улучшение клинических и лабораторных показателей у 50-90%, у 7 больных произошла рентгенологическая рекортикация эрозий. Во второй группе показатели улучшились у 30-40%, а в третьей группе состояние больных осталось без изменений. Кроме того, заметное улучшение при комбинированной терапии наступало значительно быстрее, чем в других группах.

Общей чертой всех рассмотренных выше работ является эмпирический принцип сочетания различных базисных препаратов. Авторы исходили из предпосылки об «арифметическом» суммировании свойств лекарственных средств, что в ряде случаев не подтвердилось. Кроме того, даже при положительных результатах терапии происходило суммирование также побочных реакций. На основании приведенных выше представлений о гетерогенном влиянии базисных средств на иммунный процесс мы полагали, что базисная терапия может быть существенно усовершенствована за счет целенаправленного назначения препаратов с принципиально различным, но «комплементарным» механизмом действия, поскольку при этом влияние на патологический процесс оказывается более разносторонним. В подобных случаях можно ожидать, что больные, резистентные к каждому препарату в отдельности, окажутся чувствительными к их комбинации. Теоретически обоснованным нам представляется, в частности, сочетание препаратов золота и метотрексата. Будучи одними из самых эффективных базисных средств, они в то же время обладают качественно разным механизмом лечебного действия. Метотрексат представляет собой фазоспецифичный иммунодепрессант, тормозящий клеточные и гуморальные иммунные реакции за счет угнетающего влияния на развитие лимфоцитов в фазу синтеза. Препараты золота имеют иную направленность действия, тормозя главным образом функцию макрофагов. Поскольку макрофаги играют ключевую роль как в иммунных реакциях, так и в хроническом воспалении, золото способно оказывать одновременное тормозящее влияние на эти оба патологических процесса. Таким образом, сочетанное назначение препаратов золота и метотрексата может

привести к качественному синергизму обоих препаратов за счет влияния на различные линии иммунокомпетентных клеток (макрофагальные, лимфоидные), на их взаимодействие и на собственно воспалительный процесс, т.е. на основные патогенетические этапы РА.

Для проверки изложенных теоретических представлений мы провели рандомизированное исследование комбинации ауранофина (6 мг в день) и метотрексата (5 мг в неделю) в сопоставлении с монотерапией ауранофином в той же дозе и метотрексатом (7,5 мг в неделю). Результаты подтвердили преимущество комбинированного назначения препарата золота и метотрексата по сравнению с отдельным назначением каждого из этих лекарственных средств как по лечебному эффекту, так и по переносимости. Последнее обстоятельство требует специального рассмотрения, поскольку опасения суммирования побочных эффектов всегда были основным возражением против комбинации базисных препаратов. Мы полагаем, что в условиях приведенных выше наблюдений мягкое иммунодепрессивное действие метотрексата могло быть основной причиной уменьшения частоты аллергических осложнений ауротерапии. Полученные результаты служат серьезным основанием для отказа от сложившейся традиции назначать больным РА при любых обстоятельствах только один базисный препарат. Комбинированная базисная терапия может послужить одной из предпосылок дальнейшего улучшения результатов антиревматоидной терапии больных с наиболее резистентными формами болезни.

МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Местное лечение при РА, как и при других ревматических заболеваниях, не следует рассматривать лишь как симптоматическое или тем более паллиативное. Оно способно существенно улучшить общие результаты терапии, для чего имеются конкретные предпосылки:

1) на определенном этапе развития болезнь может исчерпываться одним клинически очевидным очагом воспаления (моноартритом), и в этом случае объекты местной и общей терапии совпадают;

2) при наиболее часто встречающемся ревматоидном полиартрите на первом плане по интенсивности воспаления обычно находится ограниченное число суставов, на которых и должна сконцентрироваться местная терапия;

3) даже при тяжелом генерализованном артрите суставное поражение может быть рассмотрено как определенная сумма отдельных очагов воспаления; местное воздействие на любые из них улучшает общий результат.

В ряде случаев местное противовоспалительное лечение может (по крайней мере, на определенный срок) заменить средства общей терапии или значительно сократить их использование, что особенно важно при наличии противопоказаний к лекарственным препаратам общего действия, их непереносимости или отрицательного взаимодействия.

Преимущества местной терапии могут быть суммированы следующим образом:

1) большая целенаправленность;

2) большая биодоступность препарата;

3) экономия лекарств общего действия;

4) улучшение общей переносимости терапии;
5) возможность замены противопоказанных препаратов;
6) уменьшение отрицательного взаимодействия лекарств.

Ниже рассмотрены основные методы местной антиревматической терапии.

КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Основной метод местного лечения кортикостероидами – внутрисуставное введение их, которое обычно приводит к быстрому и выраженному уменьшению симптомов синовита. Ни один другой метод локальной терапии не дает столь яркого, хотя и временного, лечебного эффекта, нередко выражающегося в почти полном устранении боли и восстановлении объема движений в пораженном суставе. В нашей стране для внутрисуставного введения наиболее широко применяют гидрокортизона ацетат, кеналог (триамцинолона ацетонид) и метипред (метилпреднизолона ацетат). Гидрокортизон обычно вводят в крупные суставы по 60-125 мг, в средние – по 50-75 мг, в мелкие – по 12-25 мг. Для более активных препаратов – кеналога и метипреда соответствующие дозы составляют 20-40 мг, 10-20 мг и 4-10 мг. Помимо собственно внутрисуставных инъекций, используют также периартикулярное введение кортикостероидов (особенно при воспалении мелких суставов), введение в кисты, воспаленные сумки, сухожилия, связки.

Длительность местного лечебного эффекта колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев, причем при первых введениях, как правило, бывает самой продолжительной. Частота внутрисуставных введений должна быть небольшой, но строгие рекомендации в этом отношении невозможны. Совершенно очевидно, что не следует заранее планировать «курс» инъекций в один и тот же сустав, что нередко имеет место. На фоне сохраняющегося местного лечебного эффекта повторные введения кортикостероидов в данный сустав абсолютно нерациональны. Следует иметь в виду, что эффект внутрисуставных введений тем выраженное, чем ярче локальный воспалительный процесс. При «сухих» суставах боль, как правило, уменьшается незначительно, хотя и в этих случаях возможны исключения. В подобных ситуациях, относящихся к крупным суставам – коленным и плечевым, целесообразно ввести кортикостероид в несколько большем объеме жидкости (например, в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида) для лучшего распространения препарата в полости сустава. Этот же прием обоснован, если препарат вводят после полной аспирации экссудата из указанных суставов.

При значительных рентгенологических изменениях суставов ног, испытывающих наибольшую нагрузку из-за действия силы тяжести, введение кортикостероидов часто неэффективно. В то же время при аналогичных изменениях суставов рук такая же местная терапия обычно дает хорошие результаты. При прочих равных условиях внутрисуставное введение кортикостероидов более эффективно, если соответствующий сустав после инъекции находится в состоянии покоя от нескольких часов до суток, чего практически никогда не соблюдается. При активных движениях в суставе кортикостероид быстрее всасывается из его полости и поэтому оказывает меньшее местное лечебное действие.

Введение кортикостероидов в суставы требует строгого соблюдения правил асептики, тем более что склонность к вторичному инфицированию суставов при РА повышена. Собственно побочные эффекты этого метода лечения, по-видимому,

сильно преувеличены. В частности, отмечалось, что устранение болевого синдрома приводит к чрезмерной подвижности пораженного сустава и тем самым к усугублению его повреждения (так называемая стероидная артропатия). Объективных доказательств подобной концепции, однако, не существует. Необходимо иметь в виду, что нарастание деструктивных изменении в суставах при РА объясняется, прежде всего, естественным прогрессированием основного заболевания. Нет убедительных подтверждений также предположению об отрицательном влиянии кортикостероидов на суставной хрящ.

В отдельных случаях после внутрисуставного введения кортикостероидов возникает кратковременное (в течение 1-2 дней) обострение синовита, что связано, по-видимому, с фагоцитозом нейтрофилами мелких частиц лекарственного вещества и последующим освобождением лизосомальных ферментов. Таким образом, речь идет о механизме, аналогичном таковому при развитии микрокристаллических артритов. Как правило, такое обострение сменяется заметным улучшением.

Редко наблюдаются спонтанные разрывы сухожилий и связок после введения в них кортикостероидов. Поэтому частых введений гормональных препаратов в эти структуры следует избегать. К редко встречающимся и не имеющим клинического значения местным побочным эффектам относятся гипопигментация кожи, атрофия подкожной клетчатки и кальцификация суставной капсулы. Необходимо учитывать, что вводимые локально кортикостероиды, особенно кеналог и метипред, способны вызывать кратковременные побочные явления, свойственные системному назначению этих гормонов: нервозность и чувство прилива крови к лицу, повышение АД, нарушения менструального цикла. Серьезных проявлений хронического гиперкортицизма при внутрисуставных введениях кортикостероидов не описано, хотя на фоне частых инъекций иногда наблюдается «кушингоидное» лицо. Угнетение коры надпочечников после одной инъекции (снижение уровня кортизола в плазме) может длиться несколько дней, но клинического значения не имеет.

ОСМИЕВАЯ КИСЛОТА

Внутрисуставное введение осмиевой кислоты представляет собой попытку химической синовэктомии воспаленного сустава. Этот метод лечения наиболее широко применялся в 70-е – начале 80-х годов в Финляндии и Скандинавских странах. Препарат вводили однократно в полость коленного сустава. Основным показанием служил упорный хронический ревматоидный синовит, мало поддающийся обычной лекарственной терапии. После пункции сустава проводилась максимально полная аспирация синовиального экссудата, после чего в полость данного коленного сустава вводили 10 мл 2% раствора лидокаина, затем 10 мл 1% раствора осмиевой кислоты и, наконец, кортикостероид (40 мг кеналога или метипреда).

Ряд авторов отмечали удовлетворительный эффект этого метода местного лечения более чем у половины больных с длительным подавлением активности синовита (в течение 6-12 мес. и более). Однако применение осмиевой кислоты не приобрело широкой популярности в связи с резкой болезненностью и возмож-

ностью повреждения суставного хряща; описывались также суставные свищи по ходу пункционного канала.

ВНУТРИСУСТАВНОЕ ВВЕДЕНИЕ РАДИОАКТИВНЫХ КОЛЛОИДОВ

Теоретической предпосылкой этого метода лечения явилось стремление осуществить радиационную синовэктомию путем введения в полость воспаленного сустава радиоактивных коллоидных препаратов, обладающих сравнительно мало проникающим Р-излучением. Радиоколлоид вводят однократно в крупный сустав (обычно коленный). Основным показанием, как и для осмиевой кислоты, служит плохо поддающийся иной терапии активный хронический синовит при наличии стабильности и потенциальной сохранности функции пораженного сустава (отсутствие стойких деформаций). Наиболее употребляемым радиоактивным препаратом для внутрисуставного введения в настоящее время является радионуклид иттрия. Период его полураспада по сравнению с другими препаратами короткий (2,7 дня), а глубина проникновения наибольшая: для мягких тканей она составляет в среднем 3,6 мм, а для хряща – 2,8 мм. Реже применяют радионуклиды золота, рения и эрбия.

В коленный сустав ^{90}Y в виде силиката иттрия вводят обычно по 5 mCi, в плечевой – по 3 mCi, в локтевой или голеностопный – по 2 mCi. При оценке результатов через 6-12 мес. заметное местное улучшение отмечается у 60-70% больных. Применение радиоколлоидов требует соблюдения общих условий, необходимых для работы с радионуклидами и регламентируемых санитарноэпидемиологическими станциями. В частности, больные после введения радионуклидов должны находиться в специальной палате отдельно от других пациентов. Кроме того, сустав следует иммобилизовать на 48 часов для ограничения всасывания радионуклида из полости сустава. Чтобы часть радионуклида при введении иглы не задерживалась на поверхности кожи или по ходу инъекции в мягких тканях (возможны радиационные ожоги), иглу следует предварительно промыть изотоническим раствором натрия хлорида или кортикостероидом.

ОРГОТЕИН

Орготеин (пероксинорм) представляет собой металлопротеин, получаемый из, бычьей печени. Он обладает свойствами фермента супероксиддисмутазы, нейтрализующей токсичный супероксидный радикал кислорода, тормозящей тем самым образование гидроксильного радикала, и в связи с этим оказывающей противовоспалительное действие. Вводят его в крупные воспаленные суставы (Практически только в коленные) один раз в неделю по 4-16 мг. Чаще всего в один коленный сустав вводят по 8 мг препарата, общее число инъекций составляет 4-6.

З.А. Керимов (1988) установил, что местное лечебное действие орготеина развивается медленно и, как правило, становится заметным лишь после 3-4-й инъекции. Столь длительный латентный период противоречит представлению об инактивировании данным препаратом кислородных радикалов, которое под влиянием супероксиддисмутазы происходит немедленно. В механизме лечебного действия орготеина, возможно, имеют значение его иммунодепрессивный и антипролиферативный эффекты, обнаруженные З.А. Керимовым (1988) на модели РА у

мышей MRL. Поскольку местные иммунные реакции при ревматоидном синовите имеют существенное значение, то подавление этих реакций орготеином способно, по-видимому, привести к клиническому улучшению. Постепенное улучшение при этом полностью соответствует медленному темпу развития лечебного эффекта, вообще свойственного иммунодепрессантам. Прямым доказательством местного иммунодепрессивного действия орготеина служит достоверное снижение уровня РФ в синовиальном экссудате коленного сустава после 3-5 инъекций препарата в сустав. Интересно, что после такого же количества внутрисуставных введений гидрокортизона при сопоставимом клиническом эффекте содержание РФ уменьшается несущественно.

ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД (ДИМЕКСИД)

Рациональная и практически наиболее важная местная терапия больных РА в настоящее время проводится диметилсульфоксидом (ДМСО). Препарат назначают в основном в виде аппликаций 50% раствора или 50% геля на область пораженных суставов. ДМСО обладает противовоспалительными, противоотечными, антисептическими, спазмолитическими и антикоагулянтными свойствами. При длительном системном назначении отмечается иммунодепрессивное действие на модели экспериментального РА.

Важнейшим преимуществом ДМСО является его уникальная способность проводить через неповрежденную кожу низкомолекулярные соединения и повышать тем самым биодоступность ряда лекарственных препаратов, не изменяя их химической структуры. Благодаря этому возможно комбинированное применение ДМСО и других лекарственных средств, что приводит к повышению местного лечебного действия за счет качественного и количественного синергизма используемых препаратов. Так, в ДМСО добавляют анальгин из расчета 25 мг на 1 мл 50% раствора или мази (геля). Местный противовоспалительный эффект ДМСО значительно возрастает при его комбинации с бутадионом, вольтареном или индометацином [Муравьев Ю.В., 1988].

В повседневной практике чаще используют 50% водный раствор ДМСО (на дистиллированной или кипяченой воде). На сустав накладывают необильно смоченную этим раствором марлю, прикрывая сверху вощаной бумагой и затем хлопчатобумажной тканью. Длительность аппликации 30-60 мин., ежедневно проводят 1-2 процедуры. Курс лечения – 10-20 аппликаций, возможно и более длительное лечение. Одновременно можно делать несколькко аппликаций, например на обе кисти и оба коленных сустава. Улучшение (уменьшение боли и отечности) иногда наблюдается после первых же процедур.

Применение геля более удобно и экономично, но его приготовление требует добавления этилцеллюлозы к 50% раствору.

До последнего времени ревматологи ориентировались более всего на анальгетическое действие препарата. Однако серия экспериментальных и клинических исследований показала, что ДМСО тормозит воспалительные процессы различного происхождения и в этом смысле сближается с быстродействующими НПВП [Муравьев Ю.В., 1989]. Прямой противовоспалительный эффект ДМСО был продемонстрирован, в частности, на модели карагенинового воспаления.

На больных РА было проведено двойное слепое исследование влияния ДМСО на медиаторы воспаления в сопоставлении с выраженностью результатов терапии. Эти наблюдения подтвердили, что препарат оказывает в первую очередь противовоспалительное действие. Анальгетический эффект отстает от него и поэтому при воспалительных заболеваниях должен рассматриваться скорее как опосредованный. Среди медиаторов воспаления под влиянием ДМСО снижается уровень простагландинов Е и $F_{2\alpha}$. При назначении ДМСО отмечена также тенденция к подавлению хемотаксиса нейтрофилов и к повышению фагоцитоза; он улучшает процессы микроциркуляции, ингибируя агрегацию эритроцитов и способствуя нормализации процессов фибринообразования. Нарушению последних придается большое значение в хронизации воспаления. Антивоспалительное действие ДМСО подтверждено и морфологически (уменьшение воспалительной клеточной инфильтрации в биоптатах). Особенно отчетливо местный противовоспалительный эффект этого препарата проявляется при его курсовом назначении больным РА, в том числе в двойном слепом исследовании. Помимо противовоспалительного действия, следует также иметь в виду антифиброзные свойства ДМСО, наиболее четко проявившиеся при лечении сгибательных фиброзных контрактур. Местное применение концентрированного (80-90 %) ДМСО оказалось лучшим консервативным методом терапии этого частого и нередко инвалидизирующего осложнения РА (Ю.В. Муравьев).

Своеобразно, что даже при местном назначении ДМСО ему в некоторой степени может быть свойственно и общее противовоспалительное действие. Оказалось, что после локального применения этого препарата на воспаленные суставы одной кисти через 5 ч уменьшаются воспалительные изменения также на симметричной кисти, что совпадает с относительно высокой концентрацией ДМСО в крови. Через 24 часа, когда концентрация в крови значительно снижается, уменьшение воспалительных явлений сохраняется лишь на леченой кисти (очевидно за счет связывания препарата с тканями в месте аппликации).

Для лечения ревматоидного синовита коленного сустава Ю.В. Муравьев (1986) впервые применил внутрисуставное введение ДМСО (по 5 мл 20% раствора) и показал высокую эффективность этого метода. При этом в полости сустава концентрация препарата оказывается в сотни раз выше, чем после кожных аппликаций. У взрослых больных РА и детей с ювенильным ревматоидным артритом выявлено преимущество сочетанного применения ДМСО и гидрокортизона, при котором лечебный эффект сохраняется в 2,5 раза дольше, чем после введения только гидрокортизона.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ

Ряд методов местной терапии РА, применявшихся в разное время отдельными авторами, не может рекомендоваться в связи с отсутствием достаточных научных оснований или вследствие низкой клинической эффективности. К ним относятся внутрисуставные инъекции миокризина (на фоне регулярного внутримышечного введения этого препарата), силиконового масла, поливинилпирролидона, ацетилсалициловой кислоты, бутадиона, антагонистов протеолитических ферментов типа контрикала. Все они имеют скорее исторический интерес.

Своеобразным заблуждением являются продолжающиеся до настоящего времени попытки местной иммунодепрессивной терапии с помощью внутрисуставного (в коленные суставы) введения циклофосфамида (циклофосфана) совместно с кортикостероидами. При этом упускается из вида, что циклофосфамид как таковой фармакологически инертен и становится активным лишь после метаболических превращений в печени. Поэтому его введение в полость сустава не имеет каких-либо преимуществ перед введением в мышцу или в вену. Очевидно, что приписываемый при этом циклофосфамиду лечебный эффект был вызван одновременно применявшимся гидрокортизоном. В то же время сам по себе принцип местной иммунодепрессии представляется вполне рациональным, хотя пока он почти не используется. Весьма вероятно, что подобное действие присуще орготеину. Не исключено также, что такой эффект свойствен и введенному в сустав ДМСО.

К традиционным методам местного воздействия при РА относятся физиотерапевтические, прежде всего тепловые. Несмотря на многолетнее и повсеместное применение, ценность этих методов чрезмерно переоценивается и по существу не была подтверждена в адекватных контролируемых исследованиях. Следует иметь в виду, что различные тепловые методы отличаются сугубо разной глубиной проникновения тепла в ткани. Так, при контактном применении тепла (лечебные грязи, парафин, озокерит, горячие ванны, грелки и т.д.) оно проникает в подлежащие ткани (т.е. реально повышает их температуру и усиливает кровоток) на несколько миллиметров. Тепловое лучеиспускание (инфракрасные лучи) прогревает ткани на глубину до 1 см. При использовании методов, основанных на превращении волновой энергии в тепловую, тепло проникает в ткани на большую глубину (до 10 см и глубже). К этим методам относятся ультразвук, коротковолновая диатермия и микроволновая диатермия, которая особенно показана для глубоко расположенных суставов, в частности для тазобедренных и позвоночника. Все методы физиотерапии при РА по сравнению с лекарственным воздействием имеют второстепенное значение. Это относится и к низкоэнергетическому лазерному облучению, хотя оно оказывает умеренное противовоспалительное и анальгетическое действие, а также улучшает местные репаративные процессы. Наиболее целесообразно применение лазерного облучения при консервативном лечении асептического некроза головки бедра в сочетании с медикаментозной терапией.

К методам местной терапии должен быть отнесен и массаж, роль которого при РА переоценивается как больными, так и врачами. Имея несомненное значение для поддержания тонуса и массы мышц (особенно в области суставов с огра-

ниченной подвижностью), массаж вопреки распространенному мнению не способен положительно повлиять на ревматоидный воспалительный процесс.

Обобщая изложенный материал, можно выделить основные направления действия местной антиревматической терапии.

Деструкция воспалительно измененных тканей: радиоактивные коллоиды, осмиевая кислота.

Местное торможение воспаления: кортикостероиды, ДМСО, орготеин; в меньшей степени НПВП в виде мазей (особенно в сочетании с ДМСО), лазерное облучение.

Местная аналгезия, возможно, вторичная по отношению к антивоспалительному эффекту: кортикостероиды, ДМСО; в меньшей степени – локальное применение холода.

Повышение биодоступности других лекарств по отношению к данному патологическому очагу: ДМСО.

Улучшение микроциркуляции: ДМСО, тепловые процедуры.

Местное улучшение функции: ДМСО (уменьшение контрактур), массаж (увеличение функциональной способности мышц), лазерное облучение (повышение репаративной способности тканей).

Торможение клеточной пролиферации: ДМСО, орготеин.

Местная иммунодепрессия (вероятная): ДМСО, орготеин.

Таким образом, местная лекарственная терапия РА имеет важное самостоятельное значение и должна рассматриваться как существенный компонент общей программы лечения. В отличие от прежних представлений эффект местного и общего лечения по крайней мере отчасти реализуется посредством тех же патогенетических механизмов (влияние на простагландины и кислородные радикалы, иммунодепрессия и т.д.), на которых базируется и общая терапия. В определенной степени происходит также стирание клинических граней между этими вариантами терапии. Как уже отмечалось, примененный местно ДМСО способен в определенной степени оказать и системное противовоспалительное действие. Аналогичным образом, концентрация в крови НПВП (в частности, индометацина) при его локальном назначении совместно с ДМСО может быть соизмеримой с уровнем, достигаемым в результате обычного системного лечения.

В свете изложенного можно считать, что местная лекарственная терапия отличается от общей по существу лишь способом назначения, направленным на создание большей концентрации в патологическом очаге. В несколько утрированном смысле и общая терапия может рассматриваться как лечение некоторого множества конкретных местных очагов. С практической точки зрения, важно иметь в виду, что за счет целенаправленности местного лечения почти всегда имеется возможность улучшить результат общей терапии, не влияя на ее переносимость. Поэтому каждого больного с РА или другим заболеванием суставов следует рассматривать как потенциального кандидата для местной противовоспалительной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев В.И., Соловьев С.К., Симонова М.В. и др. Пульс-терапия в комплексном лечении тяжелых форм синдрома и болезни Шегрена//Тер. арх.-1986. - №7. - С. 117-122.

2. Гроппа Л.Г. клинико-рентгенологические особенности серонегативного ревматоидного артрита//Всесоюзный съезд ревматологов, 3й: Тез. докл. - Вильнюс, 1985. - С. 316.

3. Гроппа Л. Г. Современное состояние проблемы серонегативного ревматоидного артрита//Ревматология. - 1988. - №1. - С. 52-59.

4. Жуковская Г. Н. Ревматоидный артрит с преобладанием поражения мышц//Клин. мед. - 1987. - №8. - С. 132-133.

5. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. - М.: Медицина, 1989. - 592 с.

6. Сигидин Я. А., Жуковская Г. Н. Новый принцип лечения ревматоидного артрита комбинированная базисная терапия//Клин. мед.-1990.-№1.-С. 119-124.

7. Alspaugh M. A., Tan E. M. Antibodies to cellular antigens in Sjogren's syndrome//J. clin. Invest. - 1975. - Vol. 55. - P. 1067.

8. Alspaugh M. A., Tan E. M. Serum antibody in rheumatoid arthritis reactive with a cellassociated antigen//Arthr. Rheum. - 1976. - Vol. 19. - P. 711.

9. Barnett E. V., Winkelstein A., Weinberger H.]. A gammaglobulinemia with polyarthritis and subcutaneous nodules//Amer. 1. Med. - 1970. - Vol. 48. - P. 40.

10. Beard H. K., Faulk W. P., Conochie L. E. et al. Some immunological aspects of collagen// Prog. Allergy. - 1977. - Vol. 22. - P. 45.

11. Beighton P., Solomon L., Valkenberg H. Rheumatoid arthritis in a rural South African Negro population//Ann. Rheum. Dis. - 1975. - Vol. 34. - P. 136-142.

12. Bluestein H. Cellular immunity//Rheumatoid arthritis/Ed, by Utsinger P. D. et al. -Philadelphia: Lippincott, 1985. - 251 p.

13. Brown R. A., Weis J. B., Tomlinson I. W. et al. Angiogenic factor from synovial fluid resembling that from tumours//Lancet. - 1980. - Vol. 1. - P. 682.

14. Buch T., O'Duffy J., Tomkins R. et al. Controlled trial of hydroxychloroquine and D-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid anthritis//Arthr. Rneum. - 1984. - Vol. 27. - P. 267-277.

15. Catchcart E., Wohlgethan J. Amyloidosis//Rheumatoid arthritis/Ed, by Utsinger P. D. et al. - Philadelphia:Lippincott, 1985. - P. 495-501.

16. Cervantes-Регег P., ToroPerez A., RodriguesJurado P. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis//JAMA. - 1980. - Vol. 243. - P. 1715.

17. Chantler J. K., Ford D. K., Fingle A. J. Persistent rubella infection and rubellaassociated arthritis//Lancet. - 1982. - Vol. 1. - P. 1323.

18. Chattopadhyay H., Chattopadhyay C., Natvig J. Hyporesponsiveness to virus antigens in rheumatoid synovial and blood lymphocytes using the indirect leukocyte migration inhibition test//Scand. J. Immunol. - 1979. - Vol. 10. - P. 585-592.

19. Chattopadhyay C., Natvig J. B., Chattopadhyay H. Excessive suppressor Tcell activity of the rheumatoid synovial tissue in Xlinked hypogammaglobulinemia//Scand. J. Immunol. - 1980. - Vol. 11. - P. 455-458.

20. Cremer N. E., Hurrvitz D., Quismorio F. P. et al. Antiviral antibodies in rheumatoid synovial fluid and cryoprecipitates//Clin. exp. Immunol. - 1974. - Vol. 18. - P. 27.

21. Crowley J. P. Pelty's syndrome//Rheumatoid arthritis/Ed, by Utsinger P. D. et al. Philadelphia:Lippincott, 1985. - P. 393-410.

22. Czaplicki S., Gietka J., Suiek K. The frequency of coronary heart disease and myocardial infarction in rheumatoid arthritis patients//Cor. Vasa. - 1978. - Vol. 20. -P. 249.

23. Dameshek M. Hypersplenism//Bull. N. Y. Acad. Sci. - 1955. - Vol. 31. - P. 113.

24. Deinard A. S., Bilka P. J., Venters H. D. et al. Rubellaantibody titers in rheumatoid arthritis//Lancet. - 1974. - Vol. 1. - P. 526.

25. Depper J. M., Bluestein H. G; Zveifler N. J. Impaired regulation of Epstein-Barr virusinduced lymphocyte proliferation in rheumatoid arthritis is due to a T cell defect//J. Immunol. - 1981. - Vol. 127. - P. 1897.

26. Dwosh /., Giles A., Ford P. et al. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis//New Engl. J. Med. - 1983. - Vol. 308. - P. 1124-1129.

27. Feldmann M. Cytokine production in the rheumatoid joint//Ann. Rheum. Dis. - 1990. - Vol. 49. - P. 480-486.

28. Fisher W. D., Golds E. E., van der Rest M. et al. Stimulation of collagenase secretion from rheumatoid synovial tissue by human collagen peptides//J. Bone Jt Surg. (Am.). - 1982. - Vol. 64. - P. 546.

29. Fong S., Miller J., Moore T. et al. Frequencies of EpsteinBarr virusinducuible IgM anti IgG Blymphocytes in normal children and children with JRA//Arthr.

30. Rheum. - 1982. - Vol. 25. - P. 959-965. *Ford D. K., Tingle A. J.* Cellmediated immune responses in patients with recurrent arthritis following rubella immunisation//J. Rhematol. - 1980. - Vol. 7. -P. 225. ,

31. Furie B. Mechanism of factor X deficiency in systemic amyloidosis//New Engl. J. Med. - 1981. - Vol. 304. - P. 827.

32. Gibson T., Emery P., Armstrong R. et al. Combined chloroquine and D-penicilamine in rheumatoid arthritis-better or worse?//Brit. J. Rheumat-. 1986. - Vol. 25.-P. 113-115.

33. Grahame R., Armstrong N; Simmons J. M. et al. Chronic arthritis associated with the presence of intrasynovial rubella virus//Ann. Rheum. Dis. - 1983. - Vol. 42. - P. 2.

34. Gray R., Poppo M. Necrotising vasculitis as initial manifestation of rheumatoid arthritis//.!. Rheumatol. - 1983. - Vol. 10. - P. 326-328.

35. Grayzel A. I., Beck C. Rubella infection of synovial cells and the resistance of cells derived from patients with rheumatoid arthritis//J, exp. Med. - 1970. - Vol. 131.- P. 367.

36. Grayzel A. I., Marcus R., Stern R. et al. Chronic polyarthritis associated with hypogammaglobulinemia//Arthr. Rheum. ~ 1977. - Vol. 20. - P. 887.

37. Hanly J., Hassan J; Moriarty M. et al. Lymphoid irradiation in intractable rheumatoid arthritis//Arthr. Rheum. - 1986. - Vol. 29. - P. 16-25.

38. Harris J., Vaughan J. H. Transfusion studies in rheumatoid arthritis//Arthr. Rheum. - 1961. - Vol. 4. - P. 47. *Hart H., Marmion B. P.* Rubella virus and rheumatoid arthritis//Ann. Rheum. Dis. - 1977. - Vol. 36. - P. 3.

39. Hosier F., Bluestein H. G., Zvaifler N. J. et al. Analysis of the defects responsible for the impaired regulation of EpsteinBarr virusinduced B cell proliferation by rheumatoid arthritis lymphocytes//J. exp. Med. - 1983. - Vol. 157. - P. 173.

40. Hopkins S. J. Cytokines and eicosanoids in rheumatic diseases//Ann. Rheum. Dis. - 1990. - Vol. 45. - P. 207-210.

41. Hyland R. H; Gordon D. A., Broder J. et al. A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis//J. Rheumatol. - 1983. - Vol. 10. - P. 395-405.

42. Jaraquemada D., PachoulaPapasteriadis C., Festenstein H. et al. HLAD and DR determinants in rheumatoid arthritis//Trans. Proc. - 1979. - Vol. 11. - P. 1306.

43. Karsh J., Klippel J. H., Plotz. P. H. et al. Lymphapheresis in rheumatoid arthritis//Arthr. Rheum. - 1981. - Vol. 24. - P. 867-873.

44. Klareskog L., Forsum U., Scheynius A. et al. Evidence in support of a selfperpetuatin HLADRdependent delayedtype cell reaction in rheumatoid arthritis//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1982. - Vol. 79. - P. 3632.

45. Korn J. H. Cellular and biochemical interactions in the rheumatoid joint//Rheumatoid arthritis/Ed, by Utsinger P. D. et al. - Philadelphia: Lippincott, 1985. - P. 90.

46. Kotzin B., Strober S., Engleman E. et al. Treatment of intractable rheumatoid arthritis with total lymphoid irradiation//New Engl. J. Med. - 1981. - Vol. 305.- P. 969-976.

47. Lawrence J. S. Genetics of rheumatoid factor and rheumatoid arthritis//Clin. exp. Immunol. - 1967. - Vol. 2. - P. 769.

48. Lawrence J. S. Rheumatoid arthritis - nature or nurture?//Ann. Rheum. Dis. -1970. - Vol. 29. - P. 357.

49. Levinsky W. T., Lansbury J. An attempt to transmit rheumatoid arthritis to humans//Proc. Soc. exp. Biol. Med. - 1951. - Vol. .78. - P. 325-328.

50. London W. T., Fuccillo D. A; Anderson B. et al. Concentration of rubella virus antigen in chondrocytes of congenitally infected rabbits//Nature. - 1970. - Vol. 226. - P. 172-174.

50. Mannson D., Olhagen B. Fecal Clostridium perfringens and rheumatoid arthritis//J. infect. Dis. - 1974. - Vol. 130. - P. 444-445.

51. McCarty D., Carrera G. Intractable rheumatoid arthritis//JAMA.-1982.- Vol. 248.-P. 1718-1723.

52. McCormick H. N., Guthrie J. J. R., Gerber H. et al. Rheumatoid polyarthritis after rubella//Ann. Rheum. Dis. - 1978. - Vol. 36. - P. 266-269.

53. Meats J; McGuire M., Russell R. Human synovium releases a factor which stimulates chondrocytes production of PGE and plasminogen activator//Nature. - 1980. - Vol. 286.- P. 891-893.

54. Middleton P. J; Highton T. C. Failure to show mycoplasma and cytopathogenic virus in rheumatoid arthritis//Ann. Rheum. Dis. - 1975. - Vol. 34. - P. 369-373.

55. Mitchell D., Spitz P., McShane D. et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis//8 Panamerican Congr. Rheumat. - Washington, 1982.

56. Mitchell D., Krutzen P., Haga M. et al. Comparison of disease features of adult rheumatoid arthritis in males and females//47 Ann Meet. ARA. - San Antonio, 1983. - Abstr. W35.

57. Morris E. L., Stevens M. B. Rheumatoid arthritis - a sequel to HBsAg hepatitis//Amer. J. Med. - 1978. - Vol. 64. - P. 859.

58. Mundy G. R; Altman A. J'., Gondok M. D. et al. Direct bone resorption by human monocytes//Science. - 1977. - Vol. 196. - P. 1109.

59. Nadell J; Bruno J., Varady J. et al. Effect of naproxen and of aspirin on bleeding time and platelet aggregation//J. Clin. Pharmacol. - 1974. - Vol. 14. - P. 176.

60. Newman J. H., Cooney L. M. Cardiac abnormalities associated with rheumatoid arthritis//J. Rheumatol. - 1980. - Vol. 7. - P. 375.

61. Nowal M., Marmion B. P. Attempts to identify viruses in rheumatoid synovial cells//Ann. Rheum. Dis. - 1976. - Vol. 35. - P. 106.

62. Owsianik M., Kundi A., Whitehead J, et al. Radiological articular involvement in the dominant hand in rheumatoid arthritis//Ann. Rheum. Dis. - 1980. - Vol. 39.- P. 508.

63. Patterson R. L., Peterson D. A., Reinhardt F. et al. Rubella and rheumatoid arthritis//Proc. Soc. exp. Biol. Med. - 1975. - Vol. 149. - P. 594.

64. Paulus H. E; Machleder H. I., Levin S. et al. Lymphocyte involvement in rheumatoid arthritis - studies during thoracic duct drainage//Arthr. Rheum. - 1977. - Vol. 20. - P. 1249-1262.

65. Pellucci P. M., Ranawat C. S., Tsairis P. et al. A prospective study of progression of RA of the cervical spine//J. Bone Jt Surg. - 1981. - Vol. 63 A. - P. 342.

66. Reisz L. C., Luben R. A.. Mundy G. R. et al. Effect of osteoclast activating factor from human leukocytes on bone metabolism//J. clin. Invest. - 1975. - Vol. 56. - P. 408.

67. Rapoport R., Kozin F., Mackel S. et al. Cutaneous vascular immunofluorescence in rheumatoid arthritis//Amer. J. Med. - 1980. - Vol. 68. - P. 325-331.

68. Rasker J. J., Cosh J. A. Cause and age at death in a prospective study of 100 patients with rheumatoid arthritis//Ann. Rheum. Dis. - 1981. - Vol. 40. - P. 115.

69. Ridge S. C., Oronsky A. L., Kerwar S. S. Induction of the synthesis of latent collagenase and latent neutral protease in chondrocytes by a factor synthesized by activated macrophages//Arthr. Rheum. - 1980. - Vol. 23. - P. 448.

70. Rijthoven van A., Dijkmans B., God H. et al. Cyclosporin treatment in rheumatoid arthritis//Ann. Rheum. Dis. - 1986. - Vol. 45. - P. 726-735.

71. Rijthoven van A. Longterm cyclosporine therapy in rheumatoid arthritis// J. Rheumatol. - 1991. - Vol. 18. - P. 19-23.

72. Roberts W. C., Dangel J. C., Bulklay B. H. Nonrheumatic valvular cardiac disease//Cardiovasc. Clin. - 1973. - Vol. 5. - P. 333.

73. Robinson A. D., Muirden K. Cellular immunity to possible sunovial antigens in rheumatoid arthritis//Ann. Rheum. Dis. - 1980. - Vol. 39. - P. 539.

74. Schaller J. Chronic arthritis in children//Clin. Orthop. Res. - 1984. - Vol. 182. - P. 79-89.

75. Silver R. M., Redelman D., Zvaifler N. J. Studies of rheumatoid synovial fluid lymphocytes//Clin. Immunol. - 1983. - Vol. 27. - P. 15.

76. Silver R. M., Zvaifler N. J. Immunologic considerations//Rheumatoid arthritis/Ed. by Utsinger P. D., Zvaifler N. J., Ehriich G. E. - Philadelphia:Lippincott, 1985.-P. 71.

77. Silverman S. L., Schunwcher H. R. Antibodies to EpsteinBarr viral antigens in early rheumatoid arthritis//Arthr. Rheum. - 1981. - Vol. 24. - P. 1465.

78. Sloan T. B., Martincic R. R., Anderson B. Synovial antigens-Difference of antigen compositions between RA and nonRA derived synovial cells detected with anticynovial cells sera//Exp. Cell Biol. - 1981. - Vol. 49. - P. 195.

79. Smith C., Habermann E., Hamerman D. A technique for investigating the antigenecity of cultured rheumatoid synovial cells//.). Rheumatol. - 1979. - Vol. 6. - P. 147.

80. Solingen A. M., Bhatnager M; Stobo J. D. Cellular, molecular and genetic charcteris tics of T cell reactivity to collagen in man//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1981. - Vol. 78. - P. 3877.

81. Spruance S. L., Richards O. C., Smith C. B. et al. DNA polymerase activity of cultured rheumatoid synovial cells//Arthr. Rheum. - 1975. - Vol. 18. - P. 229.

82. Stierle H. E., Brown K. A., Perry J. D. et al. Increased responsiveness of rheumatoid B lymphocytes to stimulation by EpsteinBarr virus//Rheumatol. Int. - 1983. - Vol. 3. - P. 7.

83. Strober S., Fanay A., Field E. et al. Efficacy of total lymphoid irradiation in intractable rheumatoid arthritis//Ann. Intern. Med. - 1985. - Vol. 102. - P. 441-458.

84. Taggart A., Hill 1., Astbury C. et al. Sulphasalazine alone or in combination with Dpenicillamine in rheumatoid arthritis//Brit. J. Rheumat. - 1987. - Vol. 26. - P. 32-36.

85. Tiliakos N. A. Loedose cytotoxic drug combination therapy in intractable rheumatoid arthritis: two years later//Arthr. Rheum. - 1985. - Vol. 29, N 4. - P. 79.

86. Tosato G., Sreinberg A. D., Blease R. M. Defective EBVspecific suppressor T cell function in rheumatoid arthritis//New Engl. J. Med. - 1981. - Vol. 305. - P. 1238.

87. Trentham D., Belli J., Anderson R. et al. Clinical and immunologic effects of fractionated total lymphoid irradiation in reflactory rheumatoid//New Engl. J. Med. - 1981. - Vol. 305. - P. 976-982.

88. Utsinger P. D. Immunopathogenetic mechanisms in chronic postrubella vaccination arthritis//Arthr. Rheum. - 1979. - Vol. 22. - P. 669.

89. Utsinger P. D., Zvaifler N. J., Weiner S. B. Etiology//Rheumatoid arthritis/Ed, by Utsinger P. D. et al. - Philadelphia: Lippincott, 1985. - P. 21-48.

90. Vandenbroucke J. P. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis//MD thesis. - Rotterdam: Erasmus Uniwersity, 1983.

91. Vaughan J. H., Fox R. I., Abresch R. I. et al. Thoracic duct drainage in rheumatoid arthritis//Clin. Exp. Immunol. - 1984. - Vol. 58. - P. 645-653.

92. Venables P. }. W'., Roffe L. M., Erhardt C. C. et al. Titer of antibodies to RANA in rheumatoid arthritis and normal sera//Arthr. Rheum. - 1981. - Vol. 24. - P. 1459.

93. Verdickt W., Dequeker J; Ceuppens J. et al. Effect of lymphoplasmapheresis on clinical indices and T cell subsets in rheumatoid arthritis//Arthr. Rheum. - 1983. - Bol. *26.* - P. 1419-1426.

94. Vollertsen R., Hunder G. Approach to the patient//Rheumatoid arthritis/Ed, by Utsinger P. et al. - Philadelphia: Lippincott. 1985. - P. 263-281.

95. Wallace D., Goldgfinger D., Lowe C. et al. A doubleblind controlled study of lymphoplazmapheresis versus sham apheresis in rheumatoid arthritis//N. Engl. J. Med. - 1982. - Vol. 306. - P. 1406-1410.

96. Westermark P., Sletten K., Eriksson M. Morphologic and chemical variation of the kidney lesions in amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis//Lab. Invest. - 1979. - Vol. 4. - P. 427.

97. Winchester R. J. Genetic aspects of rheumatoid arthritis//Springer Semin. Immunopath. - 1981. - Vol. 4. - P. 89.

98. Winfield J., Cooke D., Brook A. S. et al. A prospective study of the radiological changes in the cervical spine in early BA//Ann. Rheum. Dis. - 1981. - Vol. 40. - P. 109.

99. Wolf R. E. Hyporesponsiveness of lymphocytes to virus antigen in rheumatoid arthritis//Arthr. Rheum. - 1978. - Vol. 21. - P. 238.

100. Yood R. A., Goldenberg D. L. Sternoclavicular joint arthritis//Arthr. Rheum. - 1980. - Vol. 23. - P. 232.

101. Young]., Clark W; Lin C. C. et al. A calcium and perforinindependent pathway of killing mediated by murine cytolytic lymphocytes//J. exp. Med. - 1987. - Vol. 166, N 6.- P. 1894-1899.

102. Ziff M. Relation of cellular infiltration of rheumatoid synovial membrane to its immune response//Arthr. Rheum. - 1974. - Vol. 17. - P. 313.

103. Zvaifler N. J. The immunopathology of joint inflammation in rheumatoid arthritis//Adv. Immunol. - 1973. - Vol. 16;- P. 265.

104. Zvaifler N. J. Overview of etiology and pathogenesis//Rheumatoid arthritis//Ed. By Utsinger P. D., Zvaifler N. J., Ehrlich G. E. - Philadelphia: Lippincott, 1985. - P. 151-158.

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1. **РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ** ……..….. 3
Этиология ……. 3
Роль инфекционных факторов …… 5
Патогенез …….. 13
Экспериментальные модели хронического артрита ……. 23
Иммуногенетика ревматоидного артрита …….. 26
Клиническая картина ……... 28
Характеристика суставного синдрома ……... 29
ГЛАВА 2. **ВНЕСУСТАВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ** …….....… 43
Ревматоидные узелки ……... 43
Поражение мышц ……. 45
Поражение легких …… 48
Поражение сердца …… 51
Поражение нервной системы …….. 53
Офтальмологическая патология ……. 54
Изменения системы кроветворения ……... 55
Ревматоидный васкулит ……... 59
Синдром Фелти …… 64
Вторичный амилоидоз при ревматоидном артрите …….. 67
Лабораторные исследования ……... 71
Классификация ……. 74
Диагноз и дифференциальный диагноз ……. 77
Течение и прогноз …… 82
ГЛАВА 3. **ЛЕЧЕНИЕ** ……..……... 85
Гормональная пульс-терапия …….. 99
Дренаж грудного лимфатического протока ……... 100

Аферез ……... 101
Общее облучение лимфоидной ткани …… 102
Комбинированная базисная терапия …….. 103
Местная терапия больных ревматоидным артритом …… 106
Кортикостероиды ……. 107
Осмиевая кислота …….…… 108
Внутрисуставное введение радиоактивных коллоидов …….……... 109
Орготеин …….. 109
Диметилсульфоксид (димексид) ……110
Другие методы местной терапии ……112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ …….……114

Дударь Марина Михайловна

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Учебно-методическое пособие

Подписано в печать 26.04.2014 г.
Бумага офсетная. Формат бумаги 60x84 1/16.
Усл. печ. л. 7,5. Заказ 068.Тираж 100 экз.

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