

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Ассоциация
ревматологов
России

РЕВМАТОЛОГИЯ



Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа»

- Обследование больного с воспалением суставов
- Острая ревматическая лихорадка и хроническая ревматическая болезнь сердца
- Ревматоидный артрит
- Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева)
- Реактивные артриты
- Псориатический артрит
- Остеоартроз (остеоартрит)
- Подагра
- Ювенильный ревматоидный артрит
- Системная красная волчанка
- Системная склеродермия
- Феномен Рейно
- Идиопатические воспалительные миопатии
- Системные васкулиты
- Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит
- Глюкокортикоидный остеопороз
- Первичный остеопороз

Ассоциация ревматологов России

**КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ**

РЕВМАТОПОГИЯ

**Главный редактор
чл.-кор. РАМН Е.Л. Насонов**



**Москва
Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа»
2008**

УДК 616-002.77
ББК 55.5
К49

*Клинические рекомендации
разработаны и рекомендованы
Ассоциацией ревматологов России*

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.

К49 Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 288 с.
ISBN 978-5-9704-0698-4

Издание содержит клинические рекомендации по наиболее распространенным ревматическим заболеваниям и синдромам, подготовленные Ассоциацией ревматологов России. Клинические рекомендации включают действия врача по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации.

Соблюдение международной методологии в подготовке данных клинических рекомендаций гарантирует их современность, достоверность, обобщение лучшего мирового опыта и знаний, применимость на практике. Поэтому клинические рекомендации имеют преимущества перед традиционными источниками информации (учебники, монографии, руководства) и позволяют врачу принимать обоснованные клинические решения.

Предназначено практикующим врачам-ревматологам, терапевтам, врачам всех специальностей, студентам старших курсов медицинских вузов.

УДК 616-002.77
ББК 55.5

Клинические рекомендации служат советчиком врача при принятии клинических решений, которые должны также учитывать индивидуальные особенности и предпочтения больных. Авторы, редакторы и издатели настоящих клинических рекомендаций предприняли максимум усилий для обеспечения точности представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Однако, осознавая высокую ответственность, связанную с разработкой клинических рекомендаций, и учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств с утвержденными инструкциями по их применению. Пациенты не могут использовать эту информацию в целях самодиагностики и самолечения.

Права на данное издание принадлежат Ассоциации ревматологов России и издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения правообладателей.

ISBN 978-5-9704-0698-4

© Ассоциация ревматологов России, 2005
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2008

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	iv
Участники издания	vii
Методология создания и программа обеспечения качества	ix
Аббревиатуры	xv
Обследование больного с воспалением суставов	1
Острая ревматическая лихорадка и хроническая ревматическая болезнь сердца	17
Ревматоидный артрит	25
Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева)	72
Реактивные артриты	86
Псориатический артрит	92
Остеоартроз (остеоартрит).....	99
Подагра	112
Ювенильный ревматоидный артрит	120
Системная красная волчанка	141
Системная склеродермия	168
Феномен Рейно	186
Идиопатические воспалительные миопатии	192
Системные васкулиты	202
Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит	217
Глюкокортикоидный остеопороз	224
Остеопороз	231
Предметный указатель	263

ПРЕДИСЛОВИЕ

Уважаемые коллеги!

Перед вами — первое издание клинических рекомендаций, разработанных Ассоциацией ревматологов России. Эти клинические рекомендации предназначены врачам-ревматологам, а также терапевтам, врачам общей практики, кардиологам, эндокринологам, травматологам, акушерам-гинекологам.

В последние годы мы особенно заметно ощущаем увеличение объема профессиональной информации. По специальности «Ревматология» ежемесячно выпускаются десятки журналов, сотни монографий, тысячи статей. Постоянно публикуются новые систематические обзоры, в которых четко сформулирован вопрос, подробно описана система поиска, отбора, критической оценки клинических исследований, обобщения их результатов. Профессиональные общества врачей создают клинические рекомендации — систематически разработанные документы, описывающие действия врача по профилактике, диагностике, лечению заболеваний и помогающие ему принимать правильные клинические решения. В США это Американское общество ревматологов, Американское общество врачей, в Европе — Европейская ревматологическая лига и др. Информационная база клинических рекомендаций (www.guideline.gov) по состоянию на середину 2005 г. насчитывает более 100 клинических рекомендаций по нашей специальности.

В подготовке клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России приняли участие десятки специалистов. В книге также приведены рекомендации, разработанные и утвержденные при участии других профессиональных врачебных обществ: остеопороз (разработчик — Российская ассоциация по остеопорозу), ювенильный ревматоидный артрит (разработчики — Союз педиатров России и Ассоциация ревматологов России).

Клинические рекомендации по ревматологии будут регулярно обновляться (не реже 1 раза в 2 года), электронная версия рекомендаций доступна в Интернет по адресу: www.klinрек.ru и будет обновляться непрерывно. В ближайшее время будут подготовлены более подробные руководства по наиболее распространенным ревматическим заболеваниям: ревматоидному артриту, остеопорозу, остеоартриту.

Уверен, что книга, которую вы держите в руках, станет вашим надежным помощником и будет способствовать повышению качества медицинской помощи.

vi ♦ Ревматология ♦ Предисловие

Группа разработчиков рекомендаций приглашает всех заинтересовавшихся читателей к сотрудничеству. Комментарии, критические замечания, вопросы можно направлять по адресу: 119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а, издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», по электронному адресу: ks@geotar.ru.

Главный редактор
чл. - корр. РАМН



Е.Л. НАСОНОВ

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Насонов Евгений Львович, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН, директор ГУ Институт ревматологии РАМН, зав. кафедрой ревматологии факультета последипломного профессионального образования врачей (ФППОВ) ММА им. И.М. Сеченова

ГРУППА РАЗРАБОТЧИКОВ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Алекперов Ризван Таирович, докт. мед. наук, старший научный сотрудник ГУ Институт ревматологии РАМН

Алексеева Людмила Ивановна, докт. мед. наук, зав. лабораторией эпидемиологии ревматических заболеваний ГУ Институт ревматологии РАМН

Алексеева Екатерина Иосифовна, докт. мед. наук, проф., зав. ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН, зав. курсом детской ревматологии при кафедре ревматологии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова

Бадюкин Владимир Васильевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ревматологии Российской медицинской академии последипломного образования

Баранов Андрей Анатольевич, докт. мед. наук, проф., зав. курсом клинического и лабораторного дела Ярославской государственной медицинской академии

Барскова Виктория Георгиевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник ГУ Институт ревматологии РАМН

Белов Борис Сергеевич, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник, ГУ Институт ревматологии РАМН

Беневоленская Лидия Ивановна, докт. мед. наук, проф., зав. отделом эпидемиологии и генетики с Центром профилактики остеопороза Минздравсоцразвития РФ, ГУ Институт ревматологии РАМН

Бзарова Татьяна Маратовна, канд. мед. наук, научный сотрудник НЦЗД РАМН

Бунчук Николай Васильевич, докт. мед. наук, зав. лабораторией серонегативных спондилоартритов и остеоартроза ГУ Институт ревматологии РАМН

Гусева Наталья Гавриловна, докт. мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник ГУ Институт ревматологии РАМН

Дыдыкина Ирина Степановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник ГУ Институт ревматологии РАМН

Каратеев Дмитрий Евгеньевич, докт. мед. наук, зав. отделом ранних артритов ГУ Институт ревматологии РАМН

Насонов Евгений Львович, докт. мед. наук, проф., чл. -корр. РАМН, директор ГУ Институт ревматологии РАМН, зав. кафедрой ревматологии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова

Насонова Валентина Александровна, докт. мед. наук, проф., акад. РАМН, главный ревматолог Минздравсоцразвития РФ

Никишина Ирина Петровна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ГУ Институт ревматологии РАМН

Соловьев Сергей Константинович, докт. мед. наук, зав. лабораторией методов интенсивной терапии ГУ Институт ревматологии РАМН

Чичасова Наталья Владимировна, докт. мед. наук, проф. кафедры ревматологии ФППО ММА им. И.М. Сеченова

Шекшина Светлана Викторовна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник ГУ Институт ревматологии РАМН

РУКОВОДИТЕЛИ ГРУППЫ РАЗРАБОТЧИКОВ
КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ,
ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОПОРОЗА
РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ОСТЕОПОРОЗУ
(полный состав группы разработчиков указан на с. 231)

Беневоленская Лидия Ивановна, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела Института ревматологии РАМН и Центра профилактики остеопороза Минздравсоцразвития РФ

Тесняк Ольга Михайловна, докт. мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины Уральской государственной медицинской академии

МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ И ПРОГРАММА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Настоящее издание — первый выпуск российских клинических рекомендаций по ревматологии. Цель проекта — предоставить практикующему врачу рекомендации по профилактике, диагностике и лечению ревматических заболеваний.

Почему необходимы клинические рекомендации? Потому что в условиях взрывного роста медицинской информации, количества диагностических и лечебных вмешательств врач должен потратить много времени и иметь специальные навыки для поиска, анализа и применения этой информации на практике. При составлении клинических рекомендаций эти этапы уже выполнены разработчиками.

Качественные клинические рекомендации создаются по определенной методологии, которая гарантирует их современность, достоверность, обобщение лучшего мирового опыта и знаний, применимость на практике и удобство в использовании. В этом преимущество клинических рекомендаций перед традиционными источниками информации (учебники, монографии, руководства).

Обеспечение качества настоящего проекта осуществлялось на основе Международной системы стандартов ИСО 9000-2001. Эта система включает требования к качеству продукта и мероприятия по обеспечению этих требований. Набор международных требований к клиническим рекомендациям разработан в 2003 г. специалистами из Великобритании, Канады, Германии, Франции, Финляндии и других стран. Среди них — инструмент оценки качества клинических рекомендаций AGREE¹, методология разработки клинических рекомендаций SIGN 50² и др.

Предлагаем Вашему вниманию описание требований и мероприятий по их обеспечению, которые использовались при подготовке данного издания.

1. КОНЦЕПЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ПРОЕКТОМ

Для работы над проектом была создана группа управления в составе руководителей проекта и администратора.

Для разработки концепции и системы управления проектом руководители проекта провели множество консультаций с отечественными и зарубежными специалистами (эпидемиологи, экономисты и организаторы здравоохранения, спе-

¹ Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation — Инструмент оценки качества клинических рекомендаций, <http://www.agreecollaboration.org/>.

² Scottish Intercollegiate Guidelines Network — Шотландская межколлегияльная организация по разработке клинических рекомендаций.

х ♦ Ревматология ♦ Методология создания и программа обеспечения ...

циалисты в области поиска медицинской информации, представители страховых компаний, представители промышленности — производители лекарственных средств, медицинской техники, руководители профессиональных обществ, ведущие разработчики клинических рекомендаций, практикующие врачи). Проанализированы отзывы на первое переводное издание клинических рекомендаций, основанных на доказательной медицине (Клинические рекомендации для врачей общей практики. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003).

В результате была разработана концепция проекта, сформулированы этапы, их последовательность и сроки исполнения, требования к этапам и исполнителям; утверждены инструкции и методы контроля.

2. ЦЕЛИ

Общие: назначение эффективных вмешательств, избегание необоснованных вмешательств, снижение числа врачебных ошибок, повышение качества медицинской помощи.

Конкретные — см. в разделе «Цели лечения» клинических рекомендаций.

3. АУДИТОРИЯ

Предназначены врачам-ревматологам, терапевтам, интернам, ординаторам, студентам старших курсов.

Составители и редакторы оценивали выполнимость рекомендаций в условиях специализированной ревматологической практики в России.

Выбор заболеваний и синдромов. В первый выпуск были отобраны заболевания и синдромы, наиболее часто встречающиеся в практике врача-ревматолога, особенно те состояния, которые являются основными причинами заболеваемости и смертности в России (Государственный доклад «О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2002 году». — М., 2003). Окончательный перечень утверждался главным редактором издания.

4. ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ

Создание команды управления, создание концепции, выбор тем, создание команды разработчиков, поиск литературы, формулирование рекомендаций и их ранжирование по уровню достоверности, экспертиза, редактирование и независимое рецензирование, публикация, распространение, внедрение.

5. СОДЕРЖАНИЕ

Рекомендации включают детальное и четкое описание действий врача в определенных клинических ситуациях.

Инструкции для авторов требовали последовательного изложения вмешательств, схем лечения, доз лекарственных препаратов, альтернативных схем лечения и по возможности влияния вмешательств на исходы.

10. ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ И ИНСТРУКЦИИ ПО ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

Утверждены источники информации для разработки клинических рекомендаций

Разработчики клинических рекомендаций проводили последовательный системный поиск доказательств в следующих предоставленных им источниках информации.

- Опубликованные рекомендации: Американского общества врачей (ACP), Финского общества врачей (DUODECIM), Национального института совершенствования клинической практики Великобритании (NICE); Шотландской межобщественной группы по разработке клинических рекомендаций (SIGN), Американского общества ревматологов (American College of Rheumatology), Европейской ревматологической лиги (EULAR).
- Систематические обзоры: Кокрановская база данных систематических обзоров, база данных рефератов обзоров эффектов медицинских вмешательств (DARE, некокрановские систематические обзоры).
- Обобщения клинических испытаний и систематических обзоров: издание Clinical Evidence.

Составителям клинических рекомендаций были предоставлены четкие инструкции по поиску доказательств в указанных источниках информации.

11. УРОВНИ ДОСТОВЕРНОСТИ

Авторы клинических рекомендаций использовали единые критерии для присвоения уровней достоверности.

В инструкциях для составителей расшифрованы уровни достоверности; представлены таблицы перевода уровней достоверности из других источников информации (если они не соответствуют принятым в данных рекомендациях)

Достоверность условно разделяют на 4 уровня: А, В, С и D.

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

12. СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ

Описана процедура разрешения спорных вопросов и ситуаций, при которых однозначные доказательства отсутствуют.

В таких ситуациях подчеркивали неопределенность в отношении диагностического или лечебного вмешательства, приводили порядок принятия решения. Окончательное решение принимал главный редактор раздела после консультаций с другими специалистами.

13. САМОДОСТАТОЧНОСТЬ:

СТРУКТУРА ИЗДАНИЯ И ФОРМАТ СТАТЬИ

Формат рекомендации: определение, код МКБ-10, эпидемиология (заболеваемость, распространенность, смертность, особенности по полу, возрасту), профилактика, скрининг, классификация, диагностика (анамнез и физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования, дифференциальная диагностика, показания к консультации других специалистов), лечение (цели лечения, показания к госпитализации, медикаментозное лечение, медикаментозное лечение, обучение пациента, показания к консультации других специалистов), дальнейшее ведение, прогноз.

Если информация по отдельным рубрикам отсутствовала (часто по рубрикам «Профилактика», «Скрининг»), эти рубрики исключали.

14. СТИЛЬ ИЗЛОЖЕНИЯ

В требованиях к авторам-составителям подчеркнуто, что рекомендации должны кратко и конкретно отвечать на клинические вопросы. Рекомендации должны иметь заданный объем. После редактирования текст согласовывали с авторами.

15. УДОБСТВО В ИСПОЛЬЗОВАНИИ

Клинические рекомендации удобны в использовании. Настоящее издание содержит два предметных указателя: состояния, заболевания, синдромы; лекарственные препараты.

16. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

Настоящий проект реализован в рамках решения коллегии Минздравсоцразвития РФ по повышению качества медицинской помощи населению, рекомендован также руководителями ведущих научно-исследовательских институтов и профессиональными объединениями врачей.

17. ФИНАНСИРОВАНИЕ

Финансирование данного проекта осуществлялось ИГ «ГЭОТАР-Медиа».

18. ОБНОВЛЕНИЕ

Все клинические рекомендации, приведенные в настоящем сборнике, разработаны в период январь—май 2005 г. Клинические рекомендации будут регулярно пересматриваться и обновляться не реже 1 раза в 2 года.

АББРЕВИАТУРЫ

- ALP – общая щелочная фосфатаза
BUA – широкополосное затухание
DAS – шкала активности заболевания (англ. Disease Activity Score)
DPYR – дезоксипиридинолин
CI – доверительный интервал
OR – отношение шансов
NTX и CTX – телопептиды молекулы коллагена I типа
PICP, PINP – карбокси и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа
PYR – пиридинолин
RR – относительный риск
SD – стандартное отклонение
SE – размер (величина) эффекта (англ. Effect Size)
SOS – скорость ультразвука
TRACP – тартратрезистентная кислая фосфатаза
WMD – стандартизованная разность средних
Ag – антиген
АД – артериальное давление
АНФ – антинуклеарный фактор
АТ – антитело(а)
БПВП – базисный противовоспалительный препарат(ы)
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ГК – глюкокортикоиды
ГК-ОП – глюкокортикоидный остеопороз
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
КУС – костный ультразвукометр
КФК – креатинфосфокиназа
ЛС – лекарственное средство(а)
МЕ – международные единицы
МНО – международное нормализованное отношение
МПК – минеральная плотность кости
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат(ы)

xvi ♦ Ревматология ♦ Аббревиатуры

ОП – остеопороз

ОС – остеокальцин

п/о — перорально

ПТГ – паратиреоидный гормон

РА – ревматоидный артрит

РКИ – рандомизированное клиническое испытание

РФ – ревматоидный фактор

СКВ – системная красная волчанка

СМЭР – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистные заболевания

ЦОГ – циклооксигеназа

ЭГТ – эстроген-гестагенная терапия

ХЛНП – холестерин липидов низкой плотности

ХЛВП – холестерин липидов высокой плотности

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНОГО С ВОСПАЛЕНИЕМ СУСТАВОВ

Если поражение суставов не вызывает сомнений, а его воспалительный характер вероятен, то порядок последующих действий, направленных на установление диагноза у взрослых пациентов, может быть следующим.

НЕОТЛОЖНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ РЕШЕНИЯ

ГНОЙНЫЙ АРТРИТ

- Характеризуется остро развивающимся поражением одного сустава (как правило, крупного или среднего). Типичны очень сильные боли (в том числе в покое), значительный выпот, серьёзные нарушения функции, а также лихорадка.
- Настороженность в отношении развития гнойного артрита должна возникать в следующих ситуациях:
 - ♦ у молодых, ранее здоровых мужчин и женщин (гонорея; сепсис у лиц, использующих в/в введение наркотиков);
 - ♦ у лиц любого возраста с хроническими заболеваниями, приводящими к ослаблению иммунитета (сахарный диабет, опухоли, ВИЧ-инфекция и др.), или получающих лекарственную терапию ГК, цитотоксическими препаратами, ингибиторами фактора некроза опухолей α и др.;
 - ♦ у больных РА в случае необычно яркого воспаления какого-либо одного сустава;
 - ♦ обнаружение нейтрофильного лейкоцитоза в синовиальной жидкости ($>50\,000$ в 1 мм^3)⁵;
 - ♦ у лиц с эндопротезами суставов.
- Оптимальным способом микробиологической диагностики септического артрита является культуральное исследование синовиальной оболочки. Если это невозможно, должно проводиться бактериологическое исследование синовиальной жидкости (бактериоскопия с окраской по Граму и посев).
- Методы амплификации нуклеиновых кислот микроорганизмов (полимеразная цепная реакция — ПЦР и т.п.) вследствие очень высокой чувствительности нередко оказываются ложноположительными при неинфекционных заболеваниях суставов.
 - ♦ Результаты классических микробиологических методов и ПЦР при диагностике грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также в отношении туберкулёзных микобактерий часто не совпадают.
 - ♦ В настоящее время эти методы используют только для скринингового анализа.
 - ♦ Не позволяют определить чувствительность микроорганизмов к антибиотикам.
- При гнойном артрите среднее содержание лейкоцитов в синовиальной жидкости составляет $36\,000$ в 1 мм^3 и лишь в трети случаев превышает $50\,000$ клеток в 1 мм^3 .
- Этиологические факторы гнойного артрита ♦ гонококковая инфекция ♦ стафилококки ($50\text{—}70\%$, преимущественно золотистый стафилококк), стрептококки (β -гемолитический стрептококк, зеленеющий стрептококк и *Streptococcus pneumoniae*, около 20%) и различные грамотрицательные микроорганизмы.
- Гнойный артрит с поражением более чем одного сустава наблюдается редко. В этих случаях, как правило, выделяется либо гонококк, либо *Staphylococcus aureus* (причём не только из поражённого сустава, но и при посеве крови).
- Типичными для гонококкового септического артрита, помимо собственно

2 ♦ Ревматология ♦ Обследование больного с воспалением суставов

артрита, являются мигрирующие полиартралгии, тендовагинит, лихорадка и своеобразный дерматит (множественные безболезненные геморрагические макулы, папулы, везикулы или пустулы), отмечающиеся примерно в 60% случаев. Дерматит и полиартралгии обычно спонтанно (без лечения) прекращаются, но сохраняется стойкий моноартрит. Гонококки обнаруживаются в синовиальной жидкости постоянно (при бактериоскопии менее чем в 25%, при культуральном исследовании в 30–60% случаев), тогда как во входных воротах инфекции положительные результаты посева достигают

70–80% (что следует учитывать при микробиологическом обследовании пациента).

АРТРИТ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИСТЕМНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Характерны типичные внесуставные проявления, но нередко их обнаруживают только при целенаправленном поиске.
- Обычно необходимы дополнительные исследования, характер которых определяется конкретными клиническими данными и предварительными предположениями (табл. 1).

Таблица 1. Системные ревматические заболевания, для которых характерен артрит

Системная красная волчанка

Особенности артрита

1. Нестойкий, асимметричный, мигрирующий олиго- или полиартрит любой локализации; выраженный болевой синдром при умеренных экссудативных явлениях; нередко эритема над поражёнными суставами; часто отмечается невоспалительный характер изменений синовиальной жидкости.
2. Полиартрит со стойким или часто рецидивирующим поражением суставов кистей (ревматоидоподобный артрит). Характерны: поражение сухожильного аппарата кистей с постепенным развитием деформаций пальцев (синдром Жакку*); неэффективность НПВП; отсутствие рентгенологических признаков деструкции суставов.
3. Стойкое моно- или олигоартикулярное поражение крупных суставов чаще всего является следствием ишемического некроза костей.

Критерии диагноза: см. статью *Системная красная волчанка*.

Примечание. *Для синдрома Жакку характерны ульнарная девиация пястно-фаланговых суставов, сгибательные контрактуры этих суставов, деформации пальцев по типу «шеи лебедя» и «пуговичной петли», Z-образная деформация большого пальца, атрофия межостных мышц и отсутствие деструктивных костных изменений. Синдром Жакку может наблюдаться также при болезни Шёгрена и смешанном заболевании соединительной ткани.

Смешанное заболевание соединительной ткани

Особенности артрита

Полиартрит с частым поражением суставов кистей (ревматоидноподобный артрит), сопровождающийся диффузным отёком кистей. Возможно хроническое течение артрита с развитием деструктивных изменений и деформаций суставов, характерных для РА.

Классификационные критерии (Alarcon-Segovia et al., 1987)

Серологический критерий: высокий титр АТ к рибонуклеопротеину (U1RNP, $\geq 1:1600$);

Клинические критерии: (1) отёчность кистей, (2) синовит, (3) миозит (доказанный биохимически или гистологически), (4) феномен Рейно, (5) изменения кистей рук, характерные для склеродермии (склеродактилия, акросклероз).

Диагноз устанавливается при наличии серологического критерия и ≥ 3 клинических критериев (чувствительность 62,5%, специфичность 86,2%).

Примечание. Почти у всех больных выявляются антинуклеарные АТ в сыворотке (крапчатого свечения) в очень высоком титре, что может использоваться в качестве скринингового теста.

Системные васкулиты

Особенности артрита

Наиболее закономерно артрит развивается при геморрагическом васкулите (болезнь Шёнлейн–Геноха): характерны преимущественное поражение коленных и голеностопных суставов, небольшой выпот, выраженный периартикулярный отёк.

Критерии диагноза: см. статью *Системные васкулиты*.

Примечание. Артрит имеет отчётливое приступообразное течение и не склонен к хронизации.

Рецидивирующий полихондрит

Классификационные критерии (Michet et al., 1986)

Большие критерии: (1) хондрит ушных раковин, (2) хондрит носа, (3) хондрит гортани и/или трахеи.

Малые критерии: (1) поражение глаз (конъюнктивит, эписклерит, склерит, увеит), (2) снижение слуха, (3) головокружения, (4) серонегативный полиартрит.

Диагноз устанавливается при наличии двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев.

Чувствительность и специфичность этих критериев не оценивались.

Болезнь Шёгрена

Особенности артрита

1. Артрит наблюдается нечасто. Типичен моно- или несимметричный олигоартрит, возможно поражение мелких суставов кистей. Артрит, как правило, нестойкий и кратковременный, редко приводит к рентгенологическим изменениям суставов.
2. У большинства пациентов артрит развивается после появления типичных железистых проявлений болезни Шёгрена (паротит, сухой кератоконъюнктивит и др.).
3. Постоянно обнаруживается РФ и/или АНФ в крови в высоких титрах.
4. У больных со стойким артритом необходимо иметь в виду возможность не болезни, а синдром Шёгрена.

Болезнь Бехчета

Особенности артрита

Олигоартрит с преимущественным поражением крупных суставов нижних конечностей.

Классификационные критерии (International Study Group for Behcet's Disease, 1990).

Большой критерий: рецидивирующие язвы в полости рта.

Другие критерии: (1) рецидивирующие язвы наружных половых органов; (2) поражение глаз (увеит, витреит или васкулит сетчатки); (3) кожные изменения (узловатая эритема, псевдофолликулит, папулопустулёзные изменения или акнеiformные узелки); (4) позитивный тест патергии.

Диагноз устанавливается при наличии большого и любых двух других критериев.

Чувствительность критериев – 91%, специфичность – 96%.

Примечания. 1. Существует отчётливая этническая предрасположенность к развитию болезни Бехчета (жители стран Средиземноморья, некоторых стран Азии и Японии); 2. Для болезни

Бехчета характерен тест патергии: развитие в течение 48 ч эритематозной папулы или стерильной пустулы в месте пункции кожи инъекционной иглой.

Острая ревматическая лихорадка

Особенности артрита

Артрит крупных и средних суставов (олиго- и полиартрит). Характерны симметричность поражения, значительная интенсивность болей (обездвиживающие боли), мигрирующий характер артрита, спонтанное обратное его развитие.

Критерии диагноза: см. главу *Острая ревматическая лихорадка*.

Примечание. Дифференциальный диагноз проводится с постстрептококковым артритом (см. ниже).

АРТРИТ, СОПРОВОЖДАЮЩИЙСЯ ЛИХОРАДКОЙ (>38 °С)

- Синдром Стилла (у взрослых), реактивные артриты, микрокристаллические артриты (подагра и болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция), РА (серонегативный и серопозитивный варианты, характеризующие-

ся типичным поражением суставов), а также гематоонкологические заболевания, протекающие с артритом (табл. 2).

- Необходимо принимать во внимание возможность острых инфекций, при которых развивается негнойный артрит (табл. 3).

Таблица 2. Негнойный артрит, сопровождающийся лихорадкой

Синдром Стилла (у взрослых)

Особенности поражения опорно-двигательного аппарата

Типичен серонегативный (по РФ) несимметричный олигоартрит с поражением средних и крупных суставов.

Патогномоничные проявления или симптомы, имеющие дифференциально-диагностическое значение

Классификационные критерии (Yamaguchi et al., 1992)

Большие критерии: (1) лихорадка ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) в течение 1 нед и более, (2) артралгии в течение 2 нед и более, (3) типичная сыпь, (4) лейкоцитоз ($\geq 10\,000$ в 1 мм^3 и нейтрофилёз $\geq 80\%$).

Малые критерии: (1) боли в горле, (2) лимфаденопатия и/или спленомегалия, (3) лабораторные признаки дисфункции печени, (4) отсутствие РФ и АНФ в сыворотке.

Диагноз устанавливается при наличии 5 критериев (2 из которых должны быть большими) и исключения: инфекций (особенно сепсиса и инфекционного мононуклеоза), злокачественных опухолей (особенно лимфом) и других ревматических болезней (особенно узелкового полиартериита и ревматоидного васкулита).

Чувствительность критериев 96,2%, специфичность — 92,1%.

Примечания. 1. Типичная сыпь: пятнистая неякая (цвета сёмги) сыпь на туловище и конечностях во время пика лихорадки. 2. Дополнительное диагностическое значение имеет обнаружение очень высокого уровня ферритина в крови.

Реактивные артриты

Преимущественно несимметричное поражение крупных и средних суставов нижних конечностей, воспаление энтезисов, сакроилеит; своеобразные системные проявления (кератодермия, увеит, аортит).

Критерии диагноза: см. статью *Реактивные артриты*.

Примечание. Часто выявляется носительство HLA-B27.

Подагра

Моно- или олигоартрит суставов стоп с резко выраженными болями и яркими локальными признаками воспаления.

Критерии диагноза: см. статью *Подагра*.

Болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция (псевдоподагра)

Псевдоподагра развивается почти исключительно у пожилых людей. Возможны как острый моноартрит (как правило, коленного сустава), так и рецидивирующий или хронический олигоартрит.

Диагностические критерии (McCarty D., 1972)

1. Обнаружение кристаллов пирофосфата кальция дигидрата (в синовиальной жидкости, при биопсии тканей или на вскрытии) при условии верификации их структуры.
2. Обнаружение моно- или триклинных кристаллов, имеющих характерные для кристаллов пирофосфата кальция дигидрата оптические свойства, методом поляризационной микроскопии с использованием компенсатора.
3. Наличие типичного хондрокальциноза на рентгенограммах.
4. Острый артрит, особенно коленных или других крупных суставов.
5. Хронический артрит, особенно с поражением коленных, тазобедренных, лучезапястных, запястных, локтевых, плечевых или пястно-фаланговых суставов, течение которых сопровождается острыми атаками.

Диагноз устанавливается при обнаружении первого критерия или сочетания второго и третьего критериев. В случае выявления только кристаллов пирофосфата кальция или только хондрокальциноза диагноз признаётся лишь вероятным.

Чувствительность и специфичность этих критериев не оценивались.

Ревматоидный артрит

В этих случаях наблюдается типичное для РА множественное поражение суставов с симметричным вовлечением мелких суставов кистей и стоп.

Диагностика: см. статью *Ревматоидный артрит*.

Примечание. Помимо лихорадки нередко другие системные проявления РА.

Гематологические и лимфопролиферативные опухоли

Стойкий или мигрирующий полиартрит с поражением любых суставов.

У взрослых артрит наиболее закономерно наблюдается при остром лейкозе, хроническом лимфолейкозе из больших грануляционных лимфоцитов (см. ниже) и некоторых видах лимфом (ангиоиммунобластная лимфаденопатия).

Настораживать в отношении гематологических и лимфатических опухолей должны следующие симптомы: генерализованное увеличение лимфатических узлов, печени и селезёнки, стойкие изменения в периферической крови (анемия, гиперлейкоцитоз со сдвигом в лейкоцитарной формуле до незрелых форм, лейкопения, панцитопения).

Таблица 3. Острые «артритогенные» инфекции

Синдром «артрит + дерматит»

- **Краснуха** (артрит возможен и после вакцинации): полиартрит с нередким симметричным поражением суставов кистей и стоп.

Характерные клинические признаки

Среди взрослых инфекция отмечается преимущественно у женщин.

Острое начало с лихорадки. В первый день за ушами и на лице появляется обильная розеолезная или мелкопятнистая сыпь бледно-розового цвета, несклонная к слиянию, быстро и широко распространяющаяся на туловище и конечности. Сыпь длится 2–3 дня. Одновременно отмечается увеличение и болезненность заднешейных лимфатических узлов. Артрит развивается на 2–3-й день после начала заболевания, на фоне стихания сыпи. Длительность артрита составляет от 1 до 28 дней, артралгии могут сохраняться до 1 года. Характерны лейкопения, лимфоцитоз и плазмацитоз. Примерно в 25% случаев выявляется РФ в крови.

Диагноз: однократное обнаружение в сыворотке АТ к вирусу краснухи класса IgM, обнаружение повышения уровня АТ класса IgG в 4 раза и более при исследовании парных сывороток.

• **Парвовирус В19** (инфекционная эритема, пятая болезнь): полиартралгии или полиартрит, нередко с вовлечением мелких суставов кистей, напоминающий РА.

Характерные клинические признаки. Среди взрослых инфекция развивается преимущественно у женщин. Во время неспецифической гриппоподобной продромы обязательно развиваются кратковременная (около 1 нед) анемия и ретикулоцитоз. Сыпь появляется сначала на лице в виде ярких сливающихся пятен, образующих на щеках характерный «след от пощёчины», а иногда фигуру «бабочки», быстро распространяется на туловище и конечности; пятна разрешаются с образованием центрального просветления и «кружев» или гирлянд по периферии. Длительность сыпи до 3 нед. Артрит развивается во время сыпи, через 10–11 дней после начала болезни. Продолжительность артрита составляет около 1–3 нед, болезненный; известны затяжные случаи. Возможно транзиторное появление РФ, АНФ и других аутоантител в крови.

Диагноз устанавливается при обнаружении повышенного уровня IgM-АТ к парвовирусу В19 (длительность этого феномена составляет не более 3 мес); обнаружение только АТ IgG-класса во внимание не принимается.

• **Острый вирусный гепатит В** (артрит возможен и после вакцинации): стойкий или мигрирующий полиартрит с поражением мелких суставов кистей, коленных, голеностопных, плечевых и локтевых суставов.

Характерные клинические признаки. Артрит развивается в преджелтушной стадии (инкубационный период гепатита В продолжается до 180 дней), длится до 4 нед, проходит с развитием желтухи. Типично сочетание артрита с лихорадкой, эритематозными сыпями, сопровождающимися зудом, крапивницей.

Диагноз устанавливается на основании выявления HBsAg (выявляется начиная с 4-й недели).

• **Альфа-вирусы** (арбовирусы, семейство тогавирусов): мигрирующий полиартрит с преимущественным поражением мелких суставов кистей и средних по размеру суставов. Характерны выраженные боли.

Характерные клинические признаки

Эти вирусы распространены повсеместно, но клинически выраженные случаи встречаются только в определённых географических областях. В России до сих пор описана только лихорадка Синдбис (в Карелии), встречающаяся также в странах Северной Европы. К числу заболеваний, вызываемых альфа-вирусами, относятся также чикунгунья (Юго-Западная, Юго-Восточная Азия, Африка), лихорадка Майяро (Северная и Южная Африка) и лихорадка реки Росс (Австралия). Характерна передача вирусов человеку от животных или птиц комарами. Риску заражения в большей степени подвержены сельские жители.

Все эти заболевания характеризуются острым началом и сочетанием артрита с лихорад-

кой и сыпью (синдром «артрит и сыпь») и могут протекать тяжело. Возможны спорадические случаи или эпидемии. Лихорадка длится около недели. Сыпь — макулопапулёзная, распространённая, продолжается около 1 нед. Артрит и полиартралгии могут длиться несколько месяцев.

Диагноз подозревается на основании эпидемиологических данных и подтверждается результатами серологических исследований (обнаружение АТ класса IgM с нарастанием титра в парных сыворотках). Выявить вирус и его Ag удаётся в крови и поражённых тканях только на протяжении первых 3–4 сут болезни.

- **Лайм-боррелиоз** (клещевой боррелиоз, вызываемый *Borrelia burgdorferi*): моноартрит или олигоартрит с преимущественным поражением крупных и средних суставов (коленных, плечевых, голеностопных, тазобедренных и лучезапястных). Характерны умеренные или слабо выраженные признаки локального воспаления. Часты изменения со стороны периартикулярных мягких тканей (тендиниты, тендовагиниты) в области поражённых суставов.

Характерные клинические признаки

Эпидемиологический анамнез: посещение зон обитания иксодовых клещей (лес и др.) в тёплое время года, присасывание клеща.

Почти всегда в месте укуса клеща возникает характерная кольцевидная или гомогенная зона гиперемии (первичная мигрирующая эритема), постепенно увеличивающаяся в размерах и сопровождающаяся общим недомоганием и гриппоподобным синдромом, болями в области шеи, лихорадкой, локальной лимфаденопатией. Артрит возникает через 3–4 мес после заражения, реже позже. К моменту развития артрита первичная эритема, как правило, исчезает. Артрит может сочетаться с поражением нервной системы (периферические нейропатии, энцефалопатия), сердца (нарушения ритма, проводимости и др.), вторичными эритематозными высыпаниями.

Диагноз устанавливается при обнаружении в сыворотке АТ к *Borrelia burgdorferi* класса IgM (в первые 3 мес болезни) и/или класса IgG методом непрямой иммунофлюоресценции в титре $\geq 1:80$ (необходимо подтверждение диагноза путём выявления спектра характерных белков боррелии с помощью иммуноблоттинга).

Примечания. 1. Артрит часто локализуется поблизости от места присасывания клеща. 2. Возможен рецидивирующий и хронический артрит.

Артрит, развивающийся после кишечных инфекций

- **Кишечные инфекции** (йерсиниоз, сальмонеллёз, шигеллёз, кампилобактериоз): см. главу *Реактивные артриты*.

Примечания. 1. У больных реактивным артритом степень выраженности клинических признаков кишечной инфекции во многих случаях невелика, к моменту начала артрита они обычно прекращаются. 2. Указанные кишечные инфекции в крайне редких случаях могут вызывать септический артрит.

- **Псевдомембранозный колит**, вызываемый *Clostridium difficile*: асимметричный полиартрит, иногда мигрирующий, с преимущественным поражением крупных суставов (возможно вовлечение лучезапястных суставов и мелких суставов кистей).

Характерные клинические признаки: артрит развивается в среднем через 1–2 нед после кишечной инфекции, вызываемой *Clostridium difficile* (может провоцироваться антибиотикотерапией, осуществляемой по поводу других заболеваний), склонен к спонтанному стиханию в течение нескольких недель. Примерно у 60% пациентов имеется HLA-B27.

Диагноз устанавливается при обнаружении специфического токсина с помощью иммуноферментного метода или в культуре фибробластов (цитопатический эффект).

Артрит, развивающийся после урогенитальных инфекций

- **Урогенитальный хламидиоз** (*Chlamydia trachomatis*): см. раздел *Реактивные артриты*.

Примечания. 1. У больных реактивным артритом степень выраженности клинических признаков урогенитальных инфекций во многих случаях невелика, особенно у женщин. 2. У пациентов с урогенитальной инфекцией, сопровождающейся артритом, следует иметь в виду возможность одновременного наличия *Chlamydia trachomatis* и гонореи (то есть разный генез артрита). 3. Артрит описан также при других урогенитальных инфекциях (вызываемых *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), но взаимосвязь поражения суставов с этими инфекциями охарактеризована недостаточно. Кроме того, следует иметь в виду, что эти микроорганизмы часто обнаруживаются у здоровых лиц и способны вызывать инфекции преимущественно в случаях иммунодефицита.

Артрит, развивающийся после инфекций верхних дыхательных путей

- **Постстрептококковый артрит**: моно, олиго- (чаще) или полиартрит с поражением любых крупных и средних суставов. Возможен артрит мелких суставов кистей. Типичен выраженный болевой синдром, плохо поддающийся терапии салицилатами и другими НПВП. Синовиальная жидкость характеризуется воспалительными изменениями, стерильна. Описаны тендиниты и тендовагиниты.

Характерные клинические признаки. Артрит начинается в течение 10 дней после явной или (реже) клинически бессимптомной острой стрептококковой инфекции (тонзиллит, фарингит). Характерны также лихорадка, лейкоцитоз в крови, увеличение СОЭ, высокий уровень СРБ. Возможны гломерулонефрит и лейкоцитокластический кожный васкулит. Длительность артрита составляет не менее 2 мес, в отдельных случаях — до 1 года. Рецидивы редки.

Диагноз подтверждается при обнаружении повышенных титров антистрептолизина-О и анти-ДНКазы-В и/или при высевании β-гемолитического стрептококка группы А из зева.

Примечания. 1. Необходимо исключение поражения сердца (острая ревматическая лихорадка), в том числе в процессе длительного наблюдения. 2. Артрит описан также при других острых респираторных инфекциях (вызываемых *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*), однако взаимосвязь поражения суставов с этими инфекциями охарактеризована недостаточно.

Другие артриты

Артриты возможны и при других острых инфекциях (в частности, эпидемическом паротите, простом герпесе, опоясывающем лишае, адено- и энтеровирусных инфекциях, ВИЧ-инфекции). Поражение суставов в этих случаях, как правило, отличается кратковременностью (несколько дней).

ПЛАНОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Если неотложные ситуации отсутствуют или исключены, необходимо последовательное и систематизированное обследование пациента с внимательным и целенаправленным изучением жалоб, анамнеза и результатов непосредственного исследования.
- Определённое значение имеют такие демографические факторы, как воз-

раст начала болезни и пол пациента. Так, например, известна повышенная предрасположенность женщин молодого возраста к развитию СКВ и смешанного заболевания соединительной ткани, женщин в целом — к РА, молодых мужчин — к развитию анкилозирующего спондилита. При некоторых заболеваниях (болезнь Бехчета) имеет этническая предрасположенность.

ЗНАЧЕНИЕ ЖАЛОБ И АНАМНЕЗА

- Локализация боли (помимо основной локализации).
- Особенности боли (ритм болей в течение суток; наличие ночной боли свидетельствует о значительно выраженном артрите и/или поражении костных структур).
- Наличие других ощущений со стороны опорно-двигательного аппарата, кроме боли. Особенно важны парестезии (сопутствующее поражение периферической нервной системы) и мышечной слабости (в этом случае должны проводиться тесты, объективно оценивающие силу отдельных мышц).
- Анамнестические данные полезны для установления диагноза подагры (типичный острый моноартрит), ряда острых инфекций, предшествующих артриту (например, протекающих с типичными экзантемами — краснуха, парво-

вирусная инфекция) или проявляющихся острыми кишечными или урогенитальными расстройствами (реактивные артриты). Следует принимать во внимание эпидемиологический анамнез, особенно в случае недавнего пребывания пациента в регионах, неблагополучных по артритогенным инфекциям. Иногда (главным образом, в случае спондилоартритов) диагностическое значение имеет семейный анамнез. Ценную информацию можно получить при анализе сопутствующих заболеваний и их лечения.

Значение непосредственного обследования. Определённое диагностическое и дифференциально-диагностическое значение имеет локализация артрита, его сочетание с поражением других анатомических структур опорно-двигательного аппарата (табл. 4), а также внесуставными изменениями (табл. 5).

Таблица 4. Диагностическое и дифференциально-диагностическое значение локализации артрита

Локализация артрита	Основной диагноз	Альтернативы
1	2	3
Симметричный (или близкий к симметричному) артрит лучезапястных суставов и суставов пальцев (пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых)	РА	Острые вирусные инфекции (парвовирус В19, краснуха, гепатит В), псориатический артрит, СКВ, смешанное заболевание соединительной ткани, гиперпаратиреоз
Симметричный артрит лучезапястных суставов, суставов запястий, других средних и крупных суставов конечностей (иногда сопровождающийся поражением отдельных пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей и плюснефаланговых суставов)	Серонегативный РА	Псориатический артрит
Артрит дистальных межфаланговых суставов	Псориатический артрит	Реактивный артрит (обычно в сочетании с дактилитом и поражение не более 1–2 пальцев), мультицен-

1	2	3
Изолированный артрит суставов большого пальца стопы	Подагра	трический ретикулогистиоцитоз, эрозивный остеоартроз
«Осевой» артрит (одновременное поражение всех трёх суставов одного пальца)	Спондилоартриты	Реактивный артрит, псориатический артрит, саркоидоз
Артрит с преимущественным поражением сочленений костей аксиального скелета (грудино-ключичные суставы, суставы грудины, грудино-рёберные сочленения, лонное сочленение, крестцово-подвздошные сочленения)	Спондилоартриты	Саркоидоз
Изолированный или преобладающий артрит грудино-ключичных сочленений	Синдром SAPHO	Синдром SAPHO, бруцеллёз
Несимметричный олигоартрит крупных и средних суставов ног с вовлечением суставов пальцев стоп	Спондилоартриты	Спондилоартриты, ревматическая полимиалгия, синдром Титце
Артрит голеностопных суставов	Спондилоартриты	Подагра
		Саркоидоз, геморрагический васкулит

Таблица 5. Диагностическое значение различных внесуставных проявлений

ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ, НОГТЕЙ, ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

- **Псориаз кожи.** *Основной диагноз:* псориатический артрит.

Примечания. 1. Необходим осмотр «скрытых» локализаций (волосистая часть головы, подмышечные впадины, промежность, ягодичные складки). 2. Псориаз — частое заболевание. Связь его с воспалительным поражением суставов считается убедительной только в том случае, если это поражение имеет черты, характерные для псориатического артрита (см. статью *Псориатический артрит*).

- **Псориаз ногтей.** *Основной диагноз:* псориатический артрит.

Примечание. Наиболее типичными считаются напёрстковидная ониходистрофия и подногтевой гиперкератоз.

- **Кератодермия подошв, ладоней.** *Основной диагноз:* реактивные артриты.

Примечание. Эритематозные пятна, трансформирующиеся в пустулы, а затем в конусовидные роговые папулы или в толстые, покрытые корками бляшки. Аналогичные изменения могут наблюдаться и в других областях.

- **Ладонный и/или подошвенный пустулёз.** *Основной диагноз:* синдром SAPHO (*synovitis* — синовит, *acne* — угри, *pustulosis* — пустулёз, *hyperostosis* — гиперостоз, *osteitis* — остейт).

Примечание. Свежие (жёлтые) и старые, сухие пустулы (коричневатого цвета) с кратером и чешуйками после очищения пустул.

- **Пятна бледно-красного цвета, различных размеров на туловище и конечностях у пациента с лихорадкой и олигоартритом.** *Основной диагноз:* синдром Стилла.

Примечание. Сыпь «расцветает» во время пика лихорадки. Характерен феномен Кюбнера: потирание кожи в «подозрительном» месте приводит к образованию стойкого участка покраснения.

- **Эритематозные высыпания на щеках и носу («бабочка»).** *Основной диагноз:* СКВ.

Примечание. Дерматит при острой парвовирусной инфекции

- **Стойкая эритематозная пятнистая сыпь или эритематозные папулы с чешуйками, расположенные над суставами.** *Основной диагноз:* дерматомиозит, СКВ, смешанное заболевание соединительной ткани.

Примечание. Для дерматомиозита также характерен пернорбитальный отёк с эритематозными изменениями век, имеющими фиолетовый оттенок.

- **Фиолетово-красные выпуклые очаги на лице («озноблённая» волчанка); узелки буровато-синюшного цвета, мелкие или более крупные.** *Основной диагноз:* саркоидоз.

Примечание. Саркоидные узелки характеризуются наличием «пылинок» при диаскопии.

- **Сетчатое (древовидное) ливедо.** *Основной диагноз:* системные васкулиты.

Примечание. Антифосфолипидный синдром, СКВ.

- **Пурпура (пальпируемая).** *Основной диагноз:* геморрагический васкулит.

Примечание. Пальпируемая пурпура (слегка возвышающаяся геморрагическая сыпь, не связанная с тромбоцитопенией) является следствием васкулита сосудов мелкого калибра и может быть как исключительно кожным заболеванием (кожный лейкоцитокластический ангиит), так и одним из проявлений системных васкулитов, в частности болезни Шёнлейна—Геноха, криоглобулинемического васкулита и, реже, гранулематоза Вегенера, синдрома Черджа—Стросс, микроскопического полиангиита.

- **Точечные безболезненные некрозы кожи в области мякоти пальцев кистей и вокруг ногтевого ложа (дигитальный артерит).** *Основной диагноз:* РА.

- **Кольцевидная эритема.** *Основной диагноз:* острая ревматическая лихорадка.

Примечание. СКВ, лайм-боррелиоз. При острой ревматической лихорадке кольцевидная эритема (обычно в виде множественных элементов) возникает на коже туловища и проксимальных отделов конечностей, не отмечается на лице; может проходить в течение нескольких часов, но может рецидивировать или сохраняться стойко после стихания остальных проявлений заболевания. Кольцевидная эритема может быть одним из видов кожных проявлений при так называемой подострой красной волчанке. При лайм-боррелиозе кольцевидная эритема (единичный элемент) является этапом развития диффузного эритематозного пятна, появляющегося в месте укуса клеща.

- **Ксантелазмы, ксантомы над суставами и сухожилиями.** *Основной диагноз:* гиперхолестеринемия.

- **Язвы, некрозы в области голеней.** *Основной диагноз:* криоглобулинемический васкулит.

Примечание. РА, различные системные васкулиты, болезнь Крона.

• **Болезненные язвы в области наружных половых органов, мошонки.** *Основной диагноз:* болезнь Бехчета.

• **Диффузная гиперпигментация кожи с бронзовым оттенком.** *Основной диагноз:* гемохроматоз.

Примечание. Артропатия при гемохроматозе развивается чаще после 50 лет, преимущественно у мужчин. Типично преимущественное поражение II–III пястно-фаланговых суставов, а также средних и крупных суставов. Во многих случаях выявляется хондрокальциноз. Типичны также патология печени (гемосидероз, цирроз), сахарный диабет, кардиомиопатия. Отмечается повышение уровня железа сыворотки.

• **Синеваато-фиолетовая, грифельно-серая окраска ушных раковин, хрящей носа.** *Основной диагноз:* охроноз.

Примечание. Также характерно окрашивание белья в тёмный цвет.

• **Локальное утолщение кожи и мягких тканей в области проксимальных межфаланговых суставов кистей.** *Основной диагноз:* (1) «фиброзные подушечки пальцев» (утолщение отмечается только над тыльной стороной сустава); (2) пахидактилия (утолщение отмечается по всему периметру сустава).

• **Узловатая эритема.** *Основной диагноз:* саркоидоз.

Примечание. Другие причины: стрептококковые и другие острые инфекции (йерсиниоз, инфекции, вызываемые *Chlamydia pneumoniae*), туберкулёз, лекарственная непереносимость (пероральные контрацептивы и др.), хронические воспалительные заболевания кишечника, болезнь Бехчета. При ревматических болезнях отмечается крайне редко.

• **Папулы, узелки телесного или красновато-коричневого цвета над суставами пальцев и вокруг ногтей.** *Основной диагноз:* мультицентрический ретикулогистиоцитоз.

Примечание. Для мультицентрического ретикулогистиоцитоза характерен симметричный полиартрит, при котором часто поражены дистальные межфаланговые суставы кистей. Рентгенологически выявляются множественные деструктивные изменения, костные эрозии округлой формы, как внутрисуставные, так и по соседству с суставами, внутрисуставной остеолиз. Диагноз подтверждается при гистологическом изучении биоптатов кожных узелков и/или синовиальной оболочки (клеточная инфильтрация с наличием гистиоцитов и многоядерных клеток, содержащих значительное количество ШИК-положительного материала).

• **Подагрические подкожные тофусы.** *Основной диагноз:* подагра.

Примечание. Типичная локализация: область локтевых суставов, ушные раковины, пальцы кистей. Безболезненны. Может отмечаться просвечивающее через кожу белесоватое крошковидное содержимое. Должны подтверждаться исследованием содержимого в поляризованном микроскопе (выявление кристаллов уратов).

• **Ревматоидные узелки.** *Основной диагноз:* РА (серопозитивный).

Примечание. Типичная локализация: область локтевых суставов, разгибательная поверхность предплечий, пальцы кистей. Безболезненны. Могут располагаться субпериостально, в этом случае неподвижны. Внешне сходные узелки могут обнаруживаться при амилоидозе, подагре, гиперхолестеринемии, СКВ, кальцинозе мягких тканей, анулярной гранулёме (дерматологическое заболевание), мультицентрическом ретикулогистиоцитозе.

• **Рецидивирующий афтозный стоматит.** *Основной диагноз:* болезнь Бехчета.

Примечание. СКВ, болезнь Крона.

• **Безболезненные эрозии слизистой оболочки полости рта.** *Основной диагноз:* реактивные артриты.

Примечание. Очаговые изменения слизистой оболочки полости рта возможны при псориазе.

- **Цирцинарный (кольцевидный) баланит.** *Основной диагноз:* реактивные артриты.
Примечание. Везикулы с последующим образованием безболезненных эрозий.
- **Единичные или множественные безболезненные геморрагические макулы или папулы у пациента с моноартритом и лихорадкой.** *Основной диагноз:* гонорея.
Примечание. Подобная сыпь может отмечаться также при менингококковом сепсисе.

ПОРАЖЕНИЯ ГЛАЗ

- **Иридоциклит (передний увеит).** *Основной диагноз:* спондилоартриты, ювенильный артрит, болезнь Бехчета.
Примечание. При болезни Бехчета может отмечаться панувеит и ангиит сосудов сетчатки.
- **Сухой кератоконъюнктивит.** *Основной диагноз:* синдром и болезнь Шёгрена.
- **Острый конъюнктивит.** *Основной диагноз:* реактивные артриты.
- **Эписклерит, склерит.** *Основной диагноз:* РА.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА И КРУПНЫХ СОСУДОВ

- **Аортит, недостаточность аортального клапана.** *Основной диагноз:* спондилоартриты, гигантоклеточный артериит, болезнь Такаясу.
- **Замедление атриовентрикулярной проводимости.** *Основной диагноз:* спондилоартриты, острая ревматическая лихорадка, лайм-артрит.
- **Лёгочная гипертензия.** *Основной диагноз:* смешанное заболевание соединительной ткани.

ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- К числу минимально необходимых лабораторных исследований, применяемых для диагностики и дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний суставов, относятся ♦ общий анализ крови ♦ цитологический анализ синовиальной жидкости ♦ биохимический анализ крови (мочевая кислота, холестерин, трансаминазы, креатинин, щелочная фосфатаза, кальция, фосфор, КФК, железо и др.) ♦ определение СРБ, РФ и АНФ в сыворотке.
- Другие исследования (микробиологические, иммунологические, исследование синовиальной жидкости на кристаллы и др.) проводятся по показаниям в специализированных лабораториях.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

- **Рентгенологическое исследование суставов**
 - ♦ Всегда необходимо одновременное исследование симметричных суставов.

- ♦ При РА наиболее ранние изменения отмечаются в суставах пальцев кистей, лучезапястных суставах и плюснефаланговых суставах (достаточно прямой проекции).
- ♦ При подозрении на спондилоартриты (вне зависимости от клинических проявлений) показано исследование крестцово-подвздошных суставов (обзорный снимок таза).
- ♦ Полноценное рентгенологическое исследование коленного сустава включает снимки в прямой, боковой и аксиальной проекциях.
- ♦ Рентгеновские снимки коленного и тазобедренного суставов в прямой проекции должны выполняться в положении пациента стоя (особенно при подозрении на остеоартроз).
- ♦ Рентгенологические изменения суставов должны всегда анализироваться с учётом клинических данных.
- ♦ Каких-либо рентгенологических признаков, патогномичных для отдельных заболеваний суставов, не суще-

14 ♦ Ревматология ♦ Обследование больного с воспалением суставов

ствуется. Могут быть выделены следующие типы рентгеновских изменений, способствующих клинической диагностике (табл. 6).

- **Ультразвуковое исследование суставов** позволяет получить информацию:
 - ♦ о выпоте в полости сустава
 - ♦ о патологии сухожилий, прикрепляющихся в

Таблица 6. Типы рентгеновских изменений суставов

Типы изменений	Основные изменения	Примечания
1	2	3
Гнойный артрит	Быстро (в первые недели) развиваются околоуставной остеопороз и сужение суставной щели	
Артрит хронический негнойный	Околосуставной остеопороз → сужение щели → краевые кисты и эрозии	Указанная последовательность развития изменений типична для РА. Отклонения от этой закономерности (например, отсутствие околоуставного остеопороза при наличии сужения суставной щели) следует рассматривать как противоречие этому диагнозу
Артрит периферических суставов при спондилоартритах	Возможно отсутствие околоуставного остеопороза, могут отмечаться очаговая пролиферация костной ткани (вокруг эрозий, в местах прикрепления капсулы и сухожилий), периостит метафизов или диафизов	
Псориатический артрит	Типичны внутрисуставной и внесуставной остеолит, разнонаправленные подвывихи костей	Типична деструкция дистальных межфаланговых суставов кистей
Подагрический артрит	В случае хронического артрита возможны внутрикостные кисты и краевые эрозии, как в сочленяющихся отделах костей, так и около сустава. Околосуставной остеопороз редок	Изменения чаще всего обнаруживаются в суставах больших пальцев стоп
Болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция	Типичны хондрокальциноз (менисков, суставного хряща), признаки вторичного остеоартроза в сочетании с околоуставным остеопорозом	Наиболее постоянные локализации хондрокальциноза: коленные суставы, треугольный хрящ в лучезапястных суставах и хрящ лонного сочленения
Остеоартроз	Остеофиты, сужение щели, субхондральный остеосклероз, кисты	Характерная локализация первичного остеоартроза: ди-

1	2	3
Нейрогенная артропатия	Дезорганизация сустава с фрагментацией, коллапсом отдельных зон субхондральных отделов костей, резким сужением суставной щели; наличием фрагментов костной ткани в полости сустава. В околосуставных отделах костей часто отмечается выраженный склероз. В ряде случаев могут также отмечаться значительные по размерам остеофиты, признаки пролиферации костной ткани в разрушенных эпифизах костей	стальные и проксимальные межфаланговые суставы кистей, I пястно-фаланговые суставы, I пястно-запястные суставы, трапециевидно-ладьевидные суставы, тазобедренные, коленные и I пястно-фаланговые суставы. Подобные изменения, выявляемые в других суставах (без указаний на их прямую травму), требуют обсуждения другого диагноза Нейрогенные артропатии известны при сахарном диабете, алкоголизме, сирингомиелии, спинной сухотке и заболеваниях, характеризующихся нарушениями глубокой чувствительности на различном уровне
Ишемический некроз костей	Патогномоничный признак — коллапс участка суставной поверхности эпифиза	На ранних стадиях суставная щель сохранена, на поздних стадиях развиваются признаки остеоартроза

области сустава (разрывы, тендовагинит), и глубоко расположенных сумок (бурсит) ♦ полезно для ориентировочной оценки состояние связок и менисков коленного сустава (более надёжны в этом отношении магнитно-резонансная томография и артроскопия).

• **Рентгеновская компьютерная томография**

- ♦ Позволяет уточнить состояние в основном костных структур суставов.
- ♦ Особенно ценно для диагностики тех заболеваний суставов, первичные из-

менения при которых локализуются в костной ткани (туберкулёз, септический артрит вследствие остеомиелита), а также для дифференциальной диагностики артритов с опухолями костей (например, с остеоидной остеомой).

• **Магнитно-резонансная томография (МРТ)**

- ♦ В отличие от рентгеновской компьютерной томографии, наиболее информативна для визуализации состояния мягких тканей (хрящ, мениски, внут-

рисуставные связки, синовиальная оболочка, сухожилия, синовиальные сумки).

- ♦ Позволяет выявить отёк костного мозга, поэтому МРТ применяют для ранней диагностики остеоартроза и других заболеваний, основу которых составляет патология суставного хряща, ишемических некрозов костей, скрыто протекающих переломов костей (стресс-переломов), сакроилиита, выявления травматической патологии менисков и крестовидных связок коленного сустава, патологии околоуставных мягких тканей.
- **Сцинтиграфия скелета с использованием бисфосфонатов, соединённых с ^{99m}Технецием**
 - ♦ Позволяет выявить (повышенное накопление радионуклида) зоны костной ткани, в которых усилен метаболизм.
 - ♦ Вследствие очень высокой чувствительности и низкой специфичности применяется в основном для получения предварительных сведений о локализации патологического процесса.

БИОПСИЯ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ

- Диагностическое значение невелико.
- Иногда при использовании специальных окрасок с помощью биопсии сино-

виальной оболочки удаётся установить ранее неясный диагноз, например при гранулематозных болезнях (саркоидоз, туберкулёз), гемохроматозе (окраска на железо), болезни Уиппла (PAS-окраска), амилоидозе (Конго красный, поляризационная микроскопия), пигментном виллезно-нодулярном синовите.

- Исследование синовиальной жидкости оказалось полезнее при микрокристаллических артритах, остеоартрозе, а биопсия (в условиях артроскопии) — при синовиальном хондроматозе и гемангиоме синовиальной оболочки.
- Желательна при подозрении на заболевания суставов, характеризующиеся специфическими морфологическими изменениями (туберкулёз, саркоидоз, амилоидоз), когда диагноз не удаётся подтвердить менее инвазивными методами.
- Показана в случае предположения об инфекционном поражении сустава, как остром гнойном, так и хроническом негнойном артрите (например, при болезни Уиппла, грибковых артритах и др.).

У многих пациентов с воспалительными изменениями суставов диагноз устанавливается только в процессе длительного наблюдения и повторного обследования.

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА И ХРОНИЧЕСКАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Острая ревматическая лихорадка — постинфекционное осложнение А-стрептококкового тонзиллита (ангины) или фарингита в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией в сердечно-сосудистой системе (ревмокардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающееся у предрасположенных лиц (главным образом, молодого возраста, от 7—15 лет) в связи с аутоиммунным ответом организма на Аг стрептококка и перекрёстной реактивностью со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии).

Хроническая ревматическая болезнь сердца — заболевание, характеризующееся поражением сердечных клапанов в виде поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок или порока сердца (недостаточность и/или стеноз), сформировавшихся после перенесённой острой ревматической лихорадки.

МКБ-10: I00–I02 Острая ревматическая лихорадка; **I05–I09** Хроническая ревматическая болезнь сердца.

Аббревиатуры: ОРЛ — острая ревматическая лихорадка; РПС — ревматические пороки сердца; БГСА — β -гемолитический стрептококк группы А.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Первичная заболеваемость ОРЛ в России — 0,027/1000 населения. Частота впервые выявленной хронической ревматической болезни сердца — 0,097/1000 (в том числе РПС — 0,0764/1000); распространённость — 0,45/1000 детского и 2,6/1000 взрослого населения. Преимущественный возраст поражаемых — 7–15 лет. Половой диморфизм чётко не прослеживается.

ПРОФИЛАКТИКА

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Основа первичной профилактики — антимикробная терапия острой и хронической рецидивирующей БГСА — инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит и фарингит).

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО БГСА-ТОНЗИЛЛИТА/ФАРИНГИТА^{С1,2}

• Лекарственные средства первого ряда — β -лактамы антибиотики

- ♦ Бензатина бензилпенициллин в/м однократно ♦ взрослому 2,4 млн ЕД
- ♦ детям с массой тела < 25 кг — 600 000 ЕД
- ♦ детям с массой тела > 25 кг — 1,2 млн ЕД.

Бензатина бензилпенициллин в/м целесообразно назначать при ♦ сомнительной комплаентности (исполнительности) пациента в отношении перорального приёма антибиотиков ♦ наличии ОРЛ в анамнезе у больного или ближайших родственников ♦ неблагоприятных социально-бытовых условиях ♦ вспышках БГСА-инфекции в детских дошкольных учреждениях, школах, интернатах, училищах, воинских частях и т.п.

- ♦ Амоксициллин внутрь в течение 10 дней ♦ взрослому по 0,5 г 3 раза в сутки ♦ детям по 0,25 г 3 раза в сутки.
- ♦ Феноксиметилпенициллин внутрь за 1 ч до еды в течение 10 дней ♦ взрослому по 0,5 г 3 раза в сутки ♦ детям с массой тела до 25 кг — по 0,125 г 3 раза в сутки ♦ детям с массой тела > 25 кг — по 0,25 г 3 раза в сутки.

Феноксиметилпенициллин, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, рекомендуется преимущественно детям раннего возраста.

- ♦ Цефадроксил внутрь в течение 10 дней ♦ взрослому по 0,5 г 2 раза в сутки ♦ детям 30 мг/кг/сут в 1 приём.

- **Альтернативные ЛС** (при непереносимости β-лактамов антибиотиков)
 - ♦ **Азитромицин** внутрь за 1 ч до еды в течение 5 дней ♦ взрослым 0,5 г однократно в 1-е сутки, затем по 0,25 г в сутки в течение последующих 4 дней ♦ детям 12 мг/кг/сут в 1 приём.
 - ♦ **Кларитромицин** внутрь в течение 10 дней ♦ взрослым по 0,25 г 2 раза в сутки ♦ детям 15 мг/кг/сут в 2 приёма.
 - ♦ **Мидекамицин** внутрь за 1 ч до еды в течение 10 дней ♦ взрослым по 0,4 г 3 раза в сутки ♦ детям 50 мг/кг/сут в 3 приёма.
 - ♦ **Рокситромицин** внутрь за 1 ч до еды в течение 10 дней ♦ взрослым 0,15 г 2 раза в сутки ♦ детям 5 мг/кг/сут в 2 приёма.
 - ♦ **Спирамицин** внутрь в течение 10 дней ♦ взрослым 3 млн МЕ 2 раза в сутки ♦ детям 1,5 млн МЕ 2 раза в сутки.
 - ♦ **Эритромицин** внутрь за 1 ч до еды в течение 10 дней ♦ взрослым по 0,5 г 3 раза в сутки ♦ детям 40 мг/кг/сут в 3 приёма. Для эритромицина характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие побочных реакций, особенно со стороны ЖКТ.
- **Препараты резерва** (при непереносимости β-лактамов и макролидов)
 - ♦ **Линкомицин** внутрь за 1–2 ч до еды в течение 10 дней ♦ взрослым по 0,5 г 3 раза в день ♦ детям 30 мг/кг/сут в 3 приёма.
 - ♦ **Клиндамицин** внутрь (запивать стаканом воды) в течение 10 дней ♦ взрослым по 0,15 г 4 раза в день ♦ детям 20 мг/кг/сут в 3 приёма.

АНТИМИКРОБНАЯ
ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО
БГСА-ТОНЗИЛЛИТА/ФАРИНГИТА^{с1,2}

- **Лекарственные средства первого ряда**
 - ♦ **Амоксициллин/клавулановая кислота** внутрь в течение 10 дней ♦ взрос-

лым 0,625 г 3 раза в сутки ♦ детям 40 мг/кг/сут в 3 приёма.

- ♦ **Цефуроксим** внутрь (сразу после еды) в течение 10 дней ♦ взрослым по 0,25 г 2 раза в сутки ♦ детям 20 мг/кг/сут в 2 приёма.
- **Препараты резерва** (при непереносимости β-лактамов антибиотиков)
 - ♦ **Линкомицин** внутрь за 1–2 ч до еды в течение 10 дней ♦ взрослым по 0,5 г 3 раза в день ♦ детям 30 мг/кг/сут в 3 приёма.
 - ♦ **Клиндамицин** внутрь (запивать стаканом воды) в течение 10 дней ♦ взрослым по 0,15 г 4 раза в день ♦ детям 20 мг/кг/сут в 3 приёма.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Пациенты, перенесшие острую ревматическую лихорадку

- Цель — предупреждение повторных атак и прогрессирования заболевания у лиц, перенесших ОРЛ. Вторичную профилактику начинают ещё в стационаре сразу после окончания этиотропной антистрептококковой терапии.
- **Бензатина бензилпенициллин** — основное ЛС, применяемое для вторичной профилактики ОРЛ^{с3} — в/м 1 раз в 3 нед ♦ взрослым и подросткам 2,4 млн ЕД ♦ детям при массе тела <25 кг — 600 000 ЕД ♦ детям при массе тела >25 кг — 1,2 млн ЕД.
- ♦ Длительность вторичной профилактики для каждого пациента устанавливается индивидуально. Как правило, она должна составлять ♦ для больных, перенесших ОРЛ без кардита (артрит, хорея), — не менее 5 лет после атаки или до 18-летнего возраста (по принципу «что дольше») ♦ для больных с излеченным кардитом без порока сердца — не менее 10 лет после атаки или до 25-летнего возраста (по принципу «что дольше») ♦ для больных со сформированным пороком сердца (в т.ч. оперированным) — пожизненно.
- ♦ Наиболее эффективной лекарственной формой бензатина бензилпени-

циллин является экстенциллин. Исследования, проведенные в Институте ревматологии РАМН и Государственном научном центре по антибиотикам, показали, что этот препарат обладает явными фармакокинетическими преимуществами в сравнении с бициллином-5 по основному параметру — длительности поддержания адекватной противострептококковой концентрации бензилпенициллина в сыворотке крови пациентов. Из отечественных ЛС рекомендуется бициллин-1, который назначают в вышеуказанных дозах 1 раз в 7 дней.

- ♦ В настоящее время бициллин-5 (смесь 1,2 млн ЕД бензатина бензилпенициллина и 300 тыс. ЕД бензилпенициллин прокаина) рассматривается как не соответствующий фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к превентивным препаратам, и не является приемлемым для проведения полноценной вторичной профилактики ОРЛ⁴.

Пациенты с ревматическими пороками сердца

В соответствии с данными экспертов Американской кардиологической ассоциации все больные с РПС входят в категорию умеренного риска развития инфекционного эндокардита. Этим пациентам при выполнении различных медицинских манипуляций, сопровождающихся бактериемией (экстракция зуба, тонзиллэктомия, аденотомия, операции на желчных путях или кишечнике, вмешательства на предстательной железе и т.д.), необходимо профилактическое назначение антибиотиков.

- При манипуляциях на полости рта, пищеводе, дыхательных путях^{Д5}
 - ♦ Стандартная схема ♦ взрослым внутрь за 1 ч до процедуры амоксициллин 2 г ♦ детям до 12 лет внутрь за 1 ч до процедуры амоксициллин 50 мг/кг.
 - ♦ При невозможности приёма внутрь ♦ взрослым в/в или в/м за 30 мин до процедуры ампициллин 2 г ♦ детям до

12 лет в/в или в/м за 30 мин до процедуры ампициллин 50 мг/кг.

- ♦ При аллергии к пенициллину ♦ взрослым внутрь за 1 ч до процедуры клиндамицин 600 мг, или цефалексин 2 г, или цефадроксил 2 г, или азитромицин 500 мг, или кларитромицин 500 мг ♦ детям до 12 лет внутрь за 1 ч до процедуры клиндамицин 20 мг/кг, или цефалексин 50 мг/кг, или цефадроксил 50 мг/кг, или азитромицин 15 мг/кг, или кларитромицин 15 мг/кг.
- ♦ При аллергии к пенициллину и невозможности приёма внутрь ♦ взрослым за 30 мин до процедуры клиндамицин в/в 600 мг или цефазолин в/м или в/в 1 г ♦ детям до 12 лет за 30 мин до процедуры клиндамицин в/в 20 мг/кг или цефазолин в/м или в/в 25 мг/кг.
- При манипуляциях на желудочно-кишечном или урогенитальном трактах^{Д5}
 - ♦ Стандартная схема ♦ взрослым амоксициллин 2 г внутрь за 1 ч до процедуры или ампициллин 2 г в/м или в/в за 30 мин до процедуры ♦ детям до 12 лет: амоксициллин 50 мг/кг внутрь за 1 ч до процедуры или ампициллин 50 мг/кг в/м или в/в за 30 мин до процедуры.
 - ♦ При аллергии к пенициллину ♦ взрослым ванкомицин 1 г в/в в течение 1—2 ч, введение закончить за 30 мин до процедуры ♦ детям до 12 лет ванкомицин 20 мг/кг в/в в течение 1—2 ч, введение закончить за 30 мин до процедуры.

КЛАССИФИКАЦИЯ¹

I. Клинические формы: острая ревматическая лихорадка, повторная ревматическая лихорадка.

II. Клинические проявления

A. Основные: кардит, артрит, хорея, кольцевидная эритема, ревматические узелки.

B. Дополнительные: лихорадка, артралгия, абдоминальный синдром, серозиты.

III. Исходы

A. Выздоровление.

Б. Хроническая ревматическая болезнь сердца

- ♦ без порока сердца;
- ♦ с пороком сердца.

IV. Недостаточность кровообращения

А. По классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко (стадии 0, I, IIА, IIБ, III).

Б. По классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — NYHA (функциональные классы 0, I, II, III, IV).

ДИАГНОСТИКА**АНАМНЕЗ**

Острота дебюта ОРЛ зависит от возраста больных. Более чем в половине случаев заболевания, начавшегося в детском возрасте, через 2–3 нед после ангины внезапно повышается температура до фебрильных цифр, появляются симметричные мигрирующие боли в крупных суставах (чаще всего коленных) и признаки кардита (перикардальные боли, одышка, сердцебиение и др.). У остальных детей наблюдается моносиндромное течение с преобладанием признаков артрита или кардита или — редко — хореи. Столь же остро — по типу «вспышки» ОРЛ развивается у школьников среднего возраста и солдат-новобранцев, перенесших эпидемическую БГСА-ангину. Для подростков и молодых людей характерно постепенное начало — после стихания клинических проявлений ангины появляются субфебрильная температура, артралгии в крупных суставах или только умеренные признаки кардита.

Повторная атака (рецидив) ОРЛ провоцируется БГСА-инфекцией и проявляется преимущественно развитием кардита.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- **Температурная реакция** варьирует от субфебрилитета до лихорадки.
- **Исследование кожи**
 - ♦ **Кольцевидная эритема** (бледно-розовые кольцевидные высыпания на туловище и проксимальных отделах

конечностей, но не на лице; не сопровождающиеся зудом, не возвышающиеся над поверхностью кожи, не оставляющие после себя следов) — характерный, но редкий (4–17% всех случаев ОРЛ) признак.

- ♦ **Подкожные ревматические узелки** (мелкие узелки, расположенные в местах прикрепления сухожилий в области коленных, локтевых суставов или затылочной кости) — характерный, но крайне редкий (1–3% всех случаев ОРЛ) признак.

• **Исследование суставов**

- ♦ Преобладающая форма поражения в современных условиях — олигоартрит, реже — моноартрит.
- ♦ В патологический процесс вовлекаются коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые суставы.
- ♦ Характерны: доброкачественность, летучесть воспалительных поражений с переменным, часто симметричным вовлечением суставов.
- ♦ В 10–15% случаев выявляются полиартралгии, не сопровождающиеся ограничением движений, болезненностью при пальпации и другими симптомами воспаления.
- ♦ Суставной синдром быстро разрешается на фоне НПВП, деформации не развиваются.

• **Сердце**

- ♦ **Систолический шум**, отражающий митральную регургитацию, имеет следующие характеристики ♦ по характеру длительный, дующий ♦ имеет разную интенсивность, особенно на ранних стадиях заболевания ♦ существенно не изменяется при перемене положения тела и фазы дыхания ♦ связан с I тоном и занимает большую часть систолы ♦ оптимально выслушивается на верхушке сердца и проводится в левую подмышечную область.
- ♦ **Мезодиастолический шум** (низкочастотный), развивающийся при остром кардите с митральной регургитацией, имеет следующие характерис-

тики ◇ часто следует за III тоном или заглушает его ◇ выслушивается на верхушке сердца в положении больного на левом боку при задержке дыхания на выдохе.

- ◆ **Протодиастолический шум**, отражающий аортальную регургитацию, имеет следующие характеристики ◇ начинается сразу после II тона ◇ имеет высокочастотный дующий убывающий характер ◇ лучше всего прослушивается вдоль левого края грудины после глубокого выдоха при наклоне больного вперед ◇ как правило, сочетается с систолическим шумом.
- ◆ Изолированное поражение аортального клапана без шума митральной регургитации нехарактерно для ОРЛ.
- ◆ Исходом кардита является формирование РПС. Частота развития РПС после первой атаки ОРЛ у детей составляет 20–25%. Преобладают изолированные РПС, чаще — митральная недостаточность. Реже формируются недостаточность аортального клапана, митральный стеноз и митрально-аортальный порок. Примерно у 7–10% детей после перенесённого ревмокардита развивается пролапс митрального клапана.
- ◆ У подростков, перенесших первую атаку ОРЛ, пороки сердца диагностируются в 1/3 случаев. У взрослых пациентов данный показатель составляет 39–45% случаев. Максимальная частота формирования РПС (75%) наблюдается в течение 3 лет от начала болезни. Повторные атаки ОРЛ, как правило, усугубляют выраженность клапанной патологии сердца.
- ◆ **Исследование нервной системы:** в 6–30% случаев выявляются признаки малой хорей (гиперкинезы, мышечная гипотония, статокординационные нарушения, сосудистая дистония, психомоциональные нарушения). У 5–7% больных хорей выступает единственным признаком ОРЛ.

ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- Анализ крови: увеличение СОЭ и положительный СРБ.
- Бактериологическое исследование: выявление в мазке из зева БГСА (может быть как при активной инфекции, так и при носительстве).
- Серологические исследования: повышенные или (что важнее) повышающиеся в динамике титры антистрептолизина-О, антистрептогалактуронидазы и антидезоксирибонуклеазы-В.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- ЭКГ: уточнение характера нарушений сердечного ритма и проводимости (при сопутствующем миокардите).
- Эхокардиография необходима для диагностики клапанной патологии сердца и выявления перикардита.
- При отсутствии вальвулита ревматическую природу миокардита или перикардита следует трактовать с большой осторожностью.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Для диагностики ОРЛ применяют критерии Киселя–Джонса, пересмотренные Американской кардиологической ассоциацией в 1992 г. и модифицированные Ассоциацией ревматологов России в 2003 г.

• Большие критерии

- ◇ Кардит.
- ◇ Полиартрит.
- ◇ Хорея.
- ◇ Кольцевидная эритема.
- ◇ Подкожные ревматические узелки.

• Малые критерии

- ◇ Клинические: артралгия, лихорадка.
- ◇ Лабораторные: увеличение СОЭ, повышение концентрации СРБ.
- ◇ Удлинение интервала P–R на ЭКГ, признаки митральной и/или аортальной регургитации при эхокардиографии.
- **Данные, подтверждающие предшествующую БГСА-инфекцию**
 - ◇ Положительная БГСА-культура, выделенная из зева, или положитель-

ный тест быстрого определения группового БГСА-Аг.

- ♦ Повышенные или повышающиеся титры противострептококковых АТ.
- Наличие двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев в сочетании с данными, подтверждающими предшествовавшую БГСА-инфекцию, свидетельствует о высокой вероятности ОРЛ.
- **Особые случаи**
 - ♦ Изолированная («чистая») хорея при отсутствии других причин.
 - ♦ «Поздний» кардит — растянутое во времени (>2 мес) развитие клинических и инструментальных симптомов вальвулита (при отсутствии других причин).
 - ♦ Повторная ОРЛ на фоне хронической ревматической болезни сердца (или без неё).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Наличие только одного из основных критериев ОРЛ (кардит, артрит, хорея) диктует необходимость исключать другие заболевания.

- **Инфекционный эндокардит**, в этиологии которого преобладают зеленящие стрептококки, стафилококки и грамотрицательные микроорганизмы. В отличие от ОРЛ, при инфекционном эндокардите ♦ лихорадочный синдром не купируется полностью только при назначении НПВП ♦ характерны прогрессирующая слабость, анорексия, быстрая потеря массы тела ♦ быстро прогрессирующие деструктивные изменения сердечного клапана (-ов) и симптомы застойной недостаточности кровообращения ♦ вегетации на клапанах сердца при эхокардиографии ♦ позитивная гемокультура.
- **Неревматический миокардит** чаще имеет вирусную этиологию, характеризуется активным и эмоционально окрашенным характером кардиальных жалоб, отсутствием вальвулита, артрита и выраженных артралгий, диссоциацией клинических и лабораторных па-

раметров, медленной динамикой под влиянием противовоспалительной терапии.

- **Идиопатический пролапс митрального клапана.** Большинство больных имеют астенический тип конституции и фенотипические признаки, указывающие на врождённую дисплазию соединительной ткани (воронкообразная деформация грудной клетки, сколиоз грудного отдела позвоночника, синдром гипермобильности суставов, раннее развитие плоскостопия и др.).
- **Эндокардит Либмана—Сакса** при СКВ обнаруживается в развёрнутой стадии заболевания (при наличии других характерных симптомов) и относится к категории признаков высокой активности болезни.
- **Постстрептококковый реактивный артрит** может встречаться и у больных среднего возраста, развивается после относительно короткого латентного периода от момента перенесённой БГСА-инфекции глотки, персистирует в течение длительного времени (около 2 мес), протекает без кардита и недостаточно оптимально реагирует на терапию противовоспалительными препаратами.
- **Синдром PANDAS** (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with group A streptococcal infections). В отличие от классической ревматической хорей, характерны выраженность психиатрических аспектов (сочетание навязчивых мыслей и навязчивых движений), а также значительно более быстрое и полное регрессирование психоневрологической симптоматики только при адекватной противострептококковой терапии.
- **Клещевая мигрирующая эритема** — патогномоничный признак ранней стадии лайм-боррелиоза — высыпания (в отличие от кольцевидной эритемы) развиваются на месте укуса клеща, обычно достигают больших размеров (6—20 см в диаметре), часто появляются в области головы и лица (особенно у детей); характерны жжение, зуд и регионарная лимфаденопатия.

ЛЕЧЕНИЕ**ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ**

- Эрадикация БГСА.
- Подавление активности воспалительного процесса.
- Предупреждение у больных с перенесённым кардитом формирования РПС.
- Компенсация застойной сердечной недостаточности у больных РПС.

Показания к госпитализации: госпитализируют всех пациентов.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- **Режим.** Соблюдение постельного режима на 2–3 нед болезни.
- **Диета,** богатая витаминами и белком с ограничением соли и углеводов.
- **Физиотерапевтическое лечение** не показано.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**ЭТИОТРОПНАЯ****(АНТИСТРЕПТОКОККОВАЯ) ТЕРАПИЯ**

Бензилпенициллин применяют в течение 10 дней у взрослых и подростков по 500 000–1 000 000 ЕД 4 раза в сутки в/м, у детей по 100 000–150 000 ЕД 4 раза в сутки в/м. В дальнейшем переходят на применение пенициллина пролонгированного действия в режиме вторичной профилактики.

При непереносимости пенициллинов применяют макролиды или линкозамиды (см. выше *Профилактика*).

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ^{сб}

Глюкокортикоиды применяют при ОРЛ, протекающей с выраженным кардитом и/или полисерозитами. Преднизолон назначают взрослым и подросткам в дозе 20 мг/сут, детям – 0,7–0,8 мг/кг в 1 приём утром после еды до достижения терапевтического эффекта (в среднем в течение 2 нед). Затем дозу постепенно снижают (на 2,5 мг каждые 5–7 дней) вплоть до полной отмены. Общая длительность курса составляет 1,5–2 мес.

НПВП (обычно диклофенак) назначают при слабо выраженном вальвулите, ревматическом артрите без вальвулита, минимальной активности процесса (СОЭ <30 мм/ч), после стихания высокой активности и отмены ГК, при повторной ОРЛ на фоне РПС. Диклофенак назначают взрослым и подросткам по 25–50 мг 3 раза в сутки, детям по 0,7–1,0 мг/кг 3 раза в сутки до нормализации показателей воспалительной активности (в среднем в течение 1,5–2 мес). При необходимости курс лечения диклофенаком может быть удлинён до 3–5 мес.

ТЕРАПИЯ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Подходы к терапии застойной сердечной недостаточности у больных ОРЛ и РПС имеют ряд особенностей. В частности, при развитии сердечной декомпенсации как следствия острого вальвулита (что, как правило, бывает только у детей) применение кардиотонических препаратов нецелесообразно, поскольку в этих случаях явный терапевтический эффект может быть достигнут при использовании высоких доз преднизолона (40–60 мг в день). В то же время больным РПС при застойной сердечной недостаточности и без явных признаков кардита назначение ГК совершенно не оправдано из-за усугубления миокардиодистрофии.

- У пациентов с вялотекущим кардитом на фоне РПС при выборе ЛС, применяемых в терапии застойной сердечной недостаточности, следует учитывать их возможное взаимодействие с противовоспалительными препаратами.
- Основные группы ЛС, применяемых в лечении застойной сердечной недостаточности у больных ОРЛ и РПС:
 - ♦ Диуретики: петлевые – фуросемид; тиазидные и тиазидоподобные – гидрохлортиазид, индапамид, калийсберегающие – спиронолактон, триамтерен.
 - ♦ Блокаторы кальциевых каналов из группы дигидропиридинов длительного действия (амлодипин).

- ♦ β-Адреноблокаторы (карведилол, метопролол, бисопролол).
- ♦ Сердечные гликозиды (дигоксин).

Дозы и схемы применения вышеуказанных ЛС аналогичны таковым при лечении застойной сердечной недостаточности иной этиологии.

- ♦ Применение нитратов в комплексном лечении застойной сердечной недостаточности у больных РПС в последнее время значительно снизилось из-за развития толерантности. Эти ЛС также ухудшают прогноз заболевания у данной категории пациентов.
- ♦ Вопрос о целесообразности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) больным ревмокардитом на фоне РПС требует дальнейшего изучения. Известно, что ряд эффектов ингибиторов АПФ при застойной сердечной недостаточности реализуется через активацию синтеза простагландинов и подавление разрушения брадикинина, также обладающего сосудорасширяющей активностью. В то же время основной механизм действия НПВП (в частности, диклофенака), являющегося препаратом выбора при повторных атаках ОРЛ, связан с подавлением синтеза простагландинов. Следовательно, совместное назначение НПВП и ингибиторов АПФ может привести к ослаблению вазодилатирующего эффекта последних.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. Основные показания к хирургическому лечению больных РПС — выраженные клинические проявления порока сердца или его осложнения (застойная сердечная недостаточность III–IV функциональных классов, легочная гипертензия, систолическая дисфункция левого желудочка, стенокардия, мерцательная аритмия и т.д.). В целом характер оперативного вмешательства определяется морфологией клапанных изменений и состоянием больного.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ. По окончании этиотропного лечения начинается этап вторичной профилактики (см. Про-

филактика). Все больные, перенесшие ОРЛ, подлежат диспансерному наблюдению в поликлинике. Необходим, как минимум, ежегодный контроль показателей воспалительной активности, выраженности клапанной патологии сердца и состояния гемодинамики.

ПРОГНОЗ. Непосредственная угроза жизни в связи с ОРЛ практически отсутствует (за исключением чрезвычайно редких случаев панкардита в детском возрасте). В основном прогноз определяется состоянием сердца (наличие и тяжесть порока, степень застойной сердечной недостаточности). Весьма важны сроки начала терапии, так как при поздно начатом лечении (как и отсутствии такового) вероятность образования РПС резко увеличивается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита // Рос. ревматология. — 1999. — № 4. — С. 20—27.
2. Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 35, N 2. — P. 113—125.
3. Manyemba J., Mayosi B.M. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever // Cochrane Database Syst. Rev. — 2002, N 3. CD002227.
4. Белов Б.С., Черняк А.В., Сидоренко С.В. и др. Применение бензатин-пенициллина для вторичной профилактики ревматизма: проблемы и подходы к их решению // Науч.-практ. ревматология. — 2000. — № 2. — С. 30—36.
5. Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W. et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations of American Heart Association // JAMA. — 1997. — Vol. 277. — P. 1794—1801.
6. Cilliers A.M., Manyemba J., Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever // Cochrane Database Syst. Rev. — 2003, N 2. CD003176.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов¹.

МКБ-10: **М05** Серопозитивный ревматоидный артрит; **М06** Другие ревматоидные артриты; **М05.0** Синдром Фелти; **М05.1** Ревматоидная болезнь лёгких; **М05.2** Ревматоидный васкулит; **М05.3** Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем; **М06.0** Серонегативный ревматоидный артрит; **М06.1** Болезнь Стилла у взрослых; **М06.9** Ревматоидный артрит неуточнённый.

Аббревиатуры: анти-ЦЦП — АТ к циклическому цитруллинированному пептиду; АЛТ — аланин аминотрансфераза; АСТ — аспаргат аминотрансфераза.

Эпидемиология. Распространённость РА среди взрослого населения составляет 0,5–2% (у женщин 65 лет около 5%). Соотношение женщин к мужчинам — 2–3:1. Поражаются все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста. Пик начала заболевания 30–55 лет².

Профилактика. Этиология РА неизвестна, поэтому первичная профилактика не проводится.

Скрининг не проводится. Предварительные результаты свидетельствуют о выявлении иммунологических нарушений (увеличение титров РФ, анти-ЦЦП и СРБ) за несколько месяцев или лет до появления клинических симптомов РА³.

РАБОЧАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (1979)

- Клинико-анатомические формы: ревматоидный моно-, олиго- и полиартрит, РА с системными появлениями, отдельные синдромы.
- Серопозитивный и серонегативный по РФ варианты заболевания.

- Степени активности (от 0 до 3).
- Функциональные классы: I — полная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки без ограничения, II — адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки (несмотря на определённые трудности), III — ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, IV — полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки.
- Рентгенологические стадии РА: I — околосуставной остеопороз; IIa — стадия I + сужение суставных щелей; IIb — стадия IIa + немногочисленные костные эрозии (до 5); III — стадия IIb + множественные (более 5) костные эрозии, подвывихи в суставах; IV — стадия III + костный анкилоз.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА⁴⁻⁸

ВАРИАНТЫ НАЧАЛА

Характерно разнообразие вариантов начала заболевания. В большинстве случаев заболевание начинается с полиартрита, реже проявления артрита могут быть выражены умеренно, а преобладают артралгии, утренняя скованность в суставах, ухудшение общего состояния, слабость, похудание, субфебрильная температура, лимфаденопатия, которые могут предшествовать клинически выраженному поражению суставов.

Симметричный полиартрит с постепенным (в течение нескольких месяцев) нарастанием боли и скованности, преимущественно в мелких суставах кистей (в половине случаев).

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

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

Острый моноартрит крупных суставов, напоминающий септический или микрокристаллический артрит.

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

«Палиндромный ревматизм»: множественные рецидивирующие атаки остро-го симметричного полиартрита суставов кистей, реже — коленных и локтевых суставов; длятся несколько часов или дней и заканчиваются полным выздоровлением.

Рецидивирующий бурсит и тендосиновит, особенно часто в области лучезапястных суставов.

Острый полиартрит у пожилых: множественные поражения мелких и крупных суставов, выраженные боли, диффузный отёк и ограничение подвижности. Получил название «RS3PE-синдром» (**R**emitting **S**eronegative **s**ymmetric **s**ynovitis with **P**itting **E**dema — ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с «подушкообразным» отёком).

Генерализованная миалгия: скованность, депрессия, двухсторонний синдром запястного канала, похудание (обычно развивается в пожилом возрасте и напоминает ревматическую полимиалгию); характерные клинические признаки РА развиваются позднее.

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ

По характеру прогрессирования деструкции суставов и внесуставных (системных) проявлений течение РА вариативно:

- Длительная спонтанная клиническая ремиссия (<10%).
- Интермиттирующее течение (15–30%): периодически возникающая полная или частичная ремиссия (спонтанная или

индуцированная лечением), сменяющаяся обострением с вовлечением в процесс ранее не поражённых суставов.

- Прогрессирующее течение (60–75%): нарастание деструкции суставов, поражение новых суставов, развитие внесуставных (системных) проявлений.
- Быстро прогрессирующее течение (10–20%): постоянно высокая активность заболевания, тяжёлые внесуставные (системные) проявления.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ

Наиболее характерные проявления в дебюте заболевания:

- Боль (при пальпации и движении) и припухлость (связана с выпотом в полость сустава) поражённых суставов.
- Ослабление силы сжатия кисти.
- Утренняя скованность в суставах (длительность зависит от выраженности синовита).
- Ревматоидные узелки (редко).

Наиболее характерные проявления в развёрнутой и финальной стадиях заболевания:

- *Кисти*: ульнарная девиация пястно-фаланговых суставов, обычно развивающаяся через 1–5 лет от начала болезни; поражение пальцев кистей по типу «бутоньерки» (сгибание в проксимальных межфаланговых суставах) или «шеи лебедя» (переразгибание в проксимальных межфаланговых суставах); деформация кисти по типу «лорнетки».
- *Коленные суставы*: сгибательная и вальгусная деформация, киста Бейкера.
- *Стопы*: подвывихи головок плюснефаланговых суставов, латеральная девиация, деформация большого пальца.
- *Шейный отдел позвоночника*: подвывихи в области атлантоаксиального сустава, изредка осложняющиеся компрессией спинного мозга или позвоночной артерии.
- *Перстневидно-черпаловидный сустав*: огрубение голоса, одышка, дисфагия, рецидивирующий бронхит.

- **Связочный аппарат и синовиальные сумки:** тендосиновит в области лучезапястного сустава и кисти; бурсит, чаще в области локтевого сустава; синовиальная киста на задней стороне коленного сустава (киста Бейкера).

ВНЕСУСТАВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Иногда могут превалировать в клинической картине.

- **Конституциональные симптомы:** генерализованная слабость, недомогание, похудание (вплоть до кахексии), субфебрильная лихорадка.
- **Сердечно-сосудистая система:** перикардит, васкулит, гранулематозное поражение клапанов сердца (очень редко), раннее развитие атеросклероза.
- **Лёгкие:** плеврит, интерстициальное заболевание лёгких, облитерирующий бронхолит, ревматоидные узелки в лёгких (синдром Каплана).
- **Кожа:** ревматоидные узелки, утолщение и гипотрофия кожи; дигитальный артериит (редко с развитием гангрены пальцев), микроинфаркты в области ногтевого ложа, сетчатое ливедо.
- **Нервная система:** компрессионная нейропатия, симметричная сенсорно-моторная нейропатия, множественный мононеврит (васкулит), шейный миелит.
- **Мышцы:** генерализованная амиотрофия.
- **Глаза:** сухой кератоконъюнктивит, эписклерит, склерит, склеромалиция, периферическая язвенная кератопатия.
- **Почки:** амилоидоз, васкулит, нефрит (редко).
- **Система крови:** анемия, тромбоцитоз, нейтропения.

ОСОБЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

- **Синдром Фелти** — симптомокомплекс, включающий нейтропению, спленомегалию, гепатомегалию, тяжёлое поражение суставов, внесуставные проявления (васкулит, нейропатия, лёгочный фиброз, синдром Шёгрена), гиперпигментацию кожи нижних конечностей и высокий риск инфекционных осложнений.

- **Болезнь Стилла взрослых** — заболевание, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом и макулопапулёзной сыпью, высокой лабораторной активностью, серонегативность по РФ.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

В СТАЦИОНАРЕ^{9-11.238С}

КЛИНИЧЕСКОЕ

- Оценка субъективных симптомов: выраженность и длительность утренней скованности, длительность общего недомогания, выраженность ограничения подвижности в суставах.
- Обследование суставов: суставной счёт, функциональный статус или качество жизни (опросник НАQ, анкета SF-36, см. Приложение), общая оценка состояния здоровья пациента по мнению врача (100 мм визуальная аналоговая шкала — ВАШ, см. Приложение); общая оценка состояния здоровья по мнению пациента (ВАШ).
- Оценка внесуставных проявлений.

ЛАБОРАТОРНОЕ

- СОЭ, СРБ, РФ, анти-ЦЦП (по мере необходимости) • Электролиты (натрий, калий) • Общий анализ мочи • Биохимические исследования: печёночные ферменты, креатинин, общий белок • Маркёры ВИЧ, вирусов гепатитов В и С • Исследование синовиальной жидкости • Анализ кала на скрытую кровь.

Цели лабораторного обследования

- подтверждение диагноза • исключение других заболеваний • оценки активности заболевания • оценка прогноза • оценка эффективности терапии • выявление осложнений (как самого заболевания, так и побочных эффектов проводимой терапии).

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

Общий анализ крови

- Лейкоцитоз/тромбоцитоз/эозинофилия — тяжёлое течение РА с внесуставными (системными) проявлениями;

сочетаются с высокими титрами РФ; могут быть связаны с лечением ГК.

- Нейтропения — исключить синдром Фелти.
- Анемия (Hb < 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин) — активность заболевания; исключить желудочное или кишечное кровотечение.
- Увеличение СОЭ и СРБ — дифференциальная диагностика РА от невоспалительных заболеваний суставов; оценка активности воспаления, эффективности терапии; прогнозирование риска прогрессирования деструкции суставов.

Биохимическое исследование

- Снижение альбумина коррелирует с тяжестью заболевания.
- Увеличение креатинина часто связано с нефротоксичностью НПВП и БПВП.
- Увеличение уровня печёночных ферментов — активность заболевания; гепатотоксичность НПВП и БПВП; поражение печени, связанное с носительством вирусов гепатита В и С.
- Гипергликемия — глюкокортикоидная терапия.
- Дислипидемия — глюкокортикоидная терапия; активность воспаления (снижение концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности, увеличение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности).

Иммунологическое исследование

- Увеличение титров РФ выявляется у 70–90% больных; низкая «чувствительность» и «специфичность» в ранней стадии РА (50%) и у лиц пожилого возраста; высокие титры в дебюте заболевания коррелируют с тяжестью, прогрессированием деструкции суставов и развитием системных проявлений; динамика титров не всегда отражает эффективность терапии.
- Увеличение титров анти-ЦЦП — более «специфичный» маркёр РА, чем РФ; увеличение титров РФ и анти-ЦЦП позволяет диагностировать РА с более высокой «чувствительностью» и «специфичностью», чем увеличение титров

только РФ или только анти-ЦЦП; дифференциальная диагностика РА на ранней стадии с другими заболеваниями, протекающими с полиартритом (первичный синдром Шёгрена, СКВ, инфекция вирусами гепатита В и С и др.); прогнозирование риска деструкции суставов у пациентов с ранним РА.

- Увеличение титров АНФ у 30–40% больных, обычно при тяжёлом течении РА.
- Увеличение концентрации иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), компонентов комплемента, циркулирующих иммунных комплексов неспецифично; рутинное исследование не рекомендуется.

Иммуногенетическое исследование. HLA-DR4 (аллель DRB1*0401) — маркёр более тяжёлого течения РА и неблагоприятного прогноза.

Вирусологическое исследование. Маркёры вируса гепатита В, С и ВИЧ — избегать назначения гепатотоксичных ЛС.

Исследование синовиальной жидкости имеет вспомогательное значение: дифференциальная диагностика РА с другими заболеваниями суставов. Снижение вязкости; рыхлый муциновый сгусток; лейкоцитоз (более 6×10^9 /л); нейтрофилия (25–90%).

Плевральная жидкость

- Воспалительный тип — белок > 3 г/л (экссудат), глюкоза < 5 ммоль/л, лактатдегидрогеназа > 1000 ЕД/мл, pH 7,0; титры РФ > 1:320, комплемент снижен; цитоз — клетки 5000 мм^3 лимфоциты (нейтрофилы, эозинофилы).
- Дифференциальная диагностика с другими заболеваниями лёгких и плевры.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рентгенологическое исследование суставов¹¹

- Подтверждение диагноза РА, стадии и оценки прогрессирования деструкции суставов кистей и стоп.
- Характерные для РА изменения в других суставах (по крайней мере, на ранних стадиях болезни) не наблюдаются.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)¹²

- Более чувствительный (чем рентгенография) метод выявления поражения суставов в дебюте РА.

- Ранняя диагностика остеонекроза.

Допплеровская ультрасонография^{12,13}

более чувствительный (чем рентгенография) метод выявления поражения суставов в дебюте РА.

Компьютерная томография с высоким разрешением: диагностика поражения лёгких.

Эхокардиография: диагностика ревматоидного перикардита, миокардита и связанного с ИБС поражения сердца.

Двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия**Диагностика остеопороза при наличии факторов риска^{8,14,15}**

1. Возраст (женщины >50 лет, мужчины >60 лет).
2. Активность заболевания (стойкое увеличение СРБ >20 мг/л или СОЭ >20 мм/ч).
3. Функциональный статус (счёт Штейн-броекера >3 или счёт HAQ >1,25).
4. Масса тела <60 кг.
5. Приём ГК.

Чувствительность (3 из 5 критериев) для диагностики остеопороза при РА составляет у женщин — 76%, у мужчин — 83%, а специфичность — 54% и 50% соответственно.

ДИАГНОСТИКА

Для постановки диагноза РА используют критерии Американской коллегии ревматологов 1987 г.¹⁶

1. Утренняя скованность — скованность по утрам в области суставов или околоуставных тканей, сохраняющаяся не менее 1 ч.
2. Артрит 3 или более суставов — припухание или выпот, установленный врачом по крайней мере в 3 суставах. Возможно поражение 14 суставов (с 2 сторон): пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, суставов запястья, локтевых, голеностопных.

3. Артрит суставов кистей — припухлость по крайней мере одной из следующих групп суставов: запястья, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых.

4. Симметричный артрит — сходное, однако без абсолютной симметрии, двустороннее поражение суставов (пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, плюснефаланговых).

5. Ревматоидные узелки — подкожные узелки (установленные врачом), локализующиеся преимущественно на выступающих участках тела, разгибательных поверхностях или в околоуставных областях.

6. РФ — обнаружение повышенных титров в сыворотке крови любым стандартизованным методом.

7. Рентгенологические изменения, типичные для РА: эрозии или околоуставной остеопороз, локализующиеся в суставах кистей и стоп и наиболее выраженные в клинически поражённых суставах.

Диагноз РА ставят при наличии не менее 4 из 7 критериев, при этом критерии с первого по четвёртый должны сохраняться по крайней мере в течение 6 нед. При «достоверном» РА «чувствительность» критериев 91—94%, специфичность — 89%. При «раннем» РА (<12 нед) специфичность критериев высокая (78—87%), но «чувствительность» (26—47%) низкая¹⁷.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В дебюте РА поражение суставов (и некоторые другие клинические проявления) сходно с поражением суставов при других ревматических и неревматических заболеваниях^{18,19}.

Остеоартроз. Незначительная припухлость мягких тканей, вовлечение дистальных межфаланговых суставов, отсутствие выраженной утренней скованности, увеличение выраженности боли к концу дня.

Системная красная волчанка. Симметричное поражение мелких суставов кисти

стей, лучезапястных и коленных суставов. Артрит недеформирующий (за исключением артрита Жаку); может быть отёк мягких тканей, но внутрисуставной выпот минимален; высокие титры АНФ (однако 30% больных РА имеют АНФ), редко — низкие титры РФ; на рентгенограммах — отсутствие костных эрозий.

Подагра. Диагноз устанавливают на основании выявления кристаллов в синовиальной жидкости или тофусах с характерным отрицательным двойным лучепреломлением при поляризационной микроскопии. При хронической форме может быть симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп с наличием тофусов; возможны субкортикальные эрозии на рентгенограммах.

Псориатический артрит. Моноартрит, асимметричный олигоартрит, симметричный полиартрит, мутилирующий артрит, поражения осевого скелета. Частое поражение дистальных межфаланговых суставов, веретенообразная припухлость пальцев, характерные для псориаза изменения кожи и ногтей.

Анкилозирующий спондилит. Асимметричный моно-, олигоартрит крупных суставов (тазобедренные, коленные, плечевые), позвоночного столба, крестцово-подвздошных сочленений; возможно вовлечение периферических суставов; экспрессия HLA-B27.

Реактивный артрит. Артрит олигоартикулярный и асимметричный, с преимущественным поражением нижних конечностей, экспрессия HLA-B27. Вызывается инфицированием различными микроорганизмами (*Chlamydia*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* и др.); синдром Рейтера: уретрит, конъюнктивит и артрит; наличие болей в пяточных областях с развитием энтезитов, кератодермии на ладонях и подошвах и циркулярного баланита.

Бактериальный эндокардит. Поражение крупных суставов; лихорадка с лейкоцитозом; сердечные шумы; обязательна культура крови у всех пациентов с лихорадкой и полиартритом.

Ревматическая лихорадка. Мигрирующий олигоартрит с преимущественным поражением крупных суставов, кардит, подкожные узелки, хорея, кольцевидная эритема, лихорадка. Специфические (в отношении стрептококков) серологические реакции.

Септический артрит. Обычно моноартикулярный, но может быть и олигоартикулярный; с преимущественным поражением крупных суставов; может быть мигрирующий. Культура крови, аспирация жидкости из полости сустава с исследованием клеточного состава, окраской по Граму и культуральным исследованием; больные РА также могут иметь септический артрит.

Вирусные артриты. Характерна утренняя скованность с симметричным поражением суставов кистей и лучезапястных суставов, может выявляться РФ, вирусная экзантема. В большинстве случаев спонтанно проходит в течение 4–6 нед (за исключением артрита, связанного с парвовирусной инфекцией).

Системная склеродермия. Феномен Рейно и уплотнение кожи; редко может выявляться артрит, обычно артралгии; ограничение объёма движений, связанное с прикреплением кожи к подлежащей фасции.

Идиопатические воспалительные миопатии. Артрит с выраженным синовитом обнаруживается редко. Воспаление мышц, характеризующееся проксимальной мышечной слабостью, повышением уровня КФК и альдолазы, артралгиями и миалгиями, патологическими изменениями на электромиограмме.

Смешанное заболевание соединительной ткани. В 60–70% случаев артрит (может быть деформирующим и эрозивным). Характерные особенности СКВ, системной склеродермии и миозита; характерны АТ к рибонуклеопротеину.

Болезнь Лайма. На ранних стадиях — мигрирующая эритема и сердечно-сосудистая патология, на поздних — интермиттирующий моно- или олигоартрит (у 15% больных может быть хроническим

и эрозивным), энцефалопатия и нейропатия; 5% здоровых людей имеют позитивные реакции на лайм-боррелиоз.

Ревматическая полимиалгия. Диффузная боль и утренняя скованность в осевых суставах и проксимальных группах мышц; припухлость суставов выявляется реже; выраженная СОЭ; редко возникает в возрасте моложе 50 лет. Выраженный ответ на глюкокортикоидную терапию; в 10–15% сочетается с гигантоклеточным артериитом.

Болезнь Бехчета. Дифференциальный диагноз со склеритом при РА.

Амилоидоз. Периартикулярное отложение амилоида; может быть выпот в полость сустава. Окрашивание аспирированной суставной жидкости Конго красным.

Гемохроматоз. Увеличение костных структур 2-го и 3-го пястно-фаланговых суставов; повышение уровня железа и ферритина в сыворотке со снижением трансферринсвязывающей способности; на рентгенограммах может выявляться хондрокальциноз. Диагностируется с помощью биопсии печени.

Саркоидоз. Хроническое гранулематозное заболевание, в 10–15% сопровождающееся хроническим симметричным полиартритом.

Гипертрофическая остеоартропатия. Олигоартрит коленных, голеностопных и лучезапястных суставов; периостальное новообразование кости; глубокая и ноющая боль. «Барабанные палочки», связь с лёгочным заболеванием, боль в конечностях при определённом положении.

Мультицентрический ретикулициститоз. Дерматоартрит, околоногтевые папулы, болезненный деструктивный полиартрит. Характерные изменения при биопсии поражённого участка кожи.

Семейная средиземноморская лихорадка. Рецидивирующие атаки острого синувита (моно- или олигоартрикулярного) крупных суставов, ассоциированные с лихорадкой, плевритом и перитонитом.

Рецидивирующий полихондрит. Распространённое прогрессирующее воспа-

ление и деструкция хрящевой и соединительной ткани; мигрирующий асимметричный и неэрозивный артрит мелких и крупных суставов; воспаление и деформация хряща ушной раковины.

Фибромиалгия. Распространённая мышечно-скелетная боль и скованность, парестезии, непродуктивный сон, усталость, множественные симметричные «триггерные» точки (для диагноза достаточно наличие 11 из 18); лабораторные исследования и исследование суставов – без патологии.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ РЕВМАТОЛОГА^{20С}

Клинические и лабораторные проявления, при выявлении которых следует направить пациента на консультацию к ревматологу для уточнения диагноза:

- наличие 3 и более припухших суставов;
- поражение пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов (положительный тест поперечного «сжатия»);
- утренняя скованность в течение более 30 мин;
- иммунологические нарушения (напримр, увеличение титров РФ).

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ^{С21–23}

- Уточнение диагноза и оценка прогноза.
- Подбор БПВП в начале и на всем протяжении болезни.
- Обострение заболевания.
- Развитие интеркуррентной инфекции, септического артрита или других тяжёлых осложнений болезни или лекарственной терапии.
- Хирургическое лечение.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели терапии¹⁰ • уменьшение выраженности симптомов артрита и внесуставных проявлений • предотвращение деструкции, нарушений функции и деформации суставов • сохранение (улучшение) качества жизни • достиже-

ние ремиссии • увеличение продолжительности жизни (до популяционного уровня).

Общие рекомендации

- Междисциплинарный подход, основанный на использовании нефармакологических и фармакологических методов, привлечение специалистов других медицинских специальностей (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.)^{B24}.
- Лечение пациентов с РА должно проводиться ревматологами ♦ функциональное состояние пациентов, находящихся под наблюдением у ревматологов, лучше, чем у не наблюдающихся ревматологами^{B25-28} ♦ применение современных методов фармакотерапии РА требует специальных знаний ♦ информирование пациентов о характере заболевания, побочных эффектах применяемых ЛС ♦ при появлении соответствующих симптомов немедленно прекратить приём ЛС и обратиться к врачу.
- Избегать факторов, которые потенциально могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.).
- Отказ от курения и приёма алкоголя ♦ курение может играть роль в развитии и прогрессировании РА ♦ выявлена ассоциация между количеством выкуриваемых сигарет и позитивностью по РФ, эрозивными изменениями в суставах и появлением ревматоидных узелков, а также поражением лёгких (у мужчин)^{B29-30}.
- Поддержание идеальной массы тела.
- Сбалансированная диета, включающая продукты с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (рыбий жир, оливковое масло и др.), фруктов, овощей^{C31-32} ♦ потенциально подавляет воспаление ♦ снижение риска кардиоваскулярных осложнений.
- Обучение пациентов (изменение стереотипа двигательной активности и др.)^{B33, 34}.
- Лечебная физкультура (1–2 раза в неделю)^{B35-40}.

- Физиотерапия: тепловые или холодовые процедуры, ультразвук, лазеротерапия (при умеренной активности РА)^{B41-47}.
- Ортопедическое пособие (профилактика и коррекция типичных деформаций суставов и нестабильности шейного отдела позвоночника, шины для запястья, корсет для шеи, стельки, ортопедическая обувь)^{B48}.
- Санаторно-курортное лечение показано только больным с минимальной активностью РА или в стадии ремиссии.
- На протяжении болезни необходимы активная профилактика и лечение сопутствующих заболеваний.
- Немедикаментозные методы оказывают умеренное и кратковременное анальгетическое действие^{A49}; влияние на прогноз заболевания неизвестно.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения РА используются следующие группы ЛС • ненаркотические анальгетические ЛС: НПВП • «простые» анальгетики • ГК • базисные противовоспалительные препараты — БПВП (синтетические, биологические).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Для уменьшения болей в суставах всем пациентам назначают НПВП ♦ НПВП оказывают хороший симптоматический (анальгетический) эффект^{A63-65} ♦ НПВП не влияют на прогрессирование деструкции суставов^{A63-65}.
- Лечение РА основано на применении БПВП^{A49-50}.
- Лечение РА с использованием БПВП следует начинать как можно раньше, желательно в пределах 3 мес от момента появления симптомов болезни^{B10, 50-52} ♦ раннее начало лечения БПВП способствует улучшению функции и замедлению прогрессирования деструкции суставов^{B53} ♦ «позднее» назначение БПВП (через 3–6 мес от начала болезни) ассоциируется со снижением эффективности монотерапии БПВП^{B54} ♦ чем больше длительность

болезни, тем ниже эффективность БПВП^{A55}.

- Эффективность терапии следует оценивать стандартизованными методами (см. Приложение).

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ^{63–65, 68}

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- НПВП более эффективны, чем парацетамол^{A66}.
- Лечение НПВП должно проводиться в сочетании с активной терапией БПВП.
- Частота развития ремиссии на фоне монотерапии НПВП очень низка (2,3%)⁶⁷.
- В общей популяции больных РА НПВП в эквивалентных дозах достоверно не различаются по эффективности, но отличаются по частоте побочных эффектов^{A67} ♦ поскольку эффективность НПВП у отдельных пациентов может существенно варьировать, необходим индивидуальный подбор наиболее эффективного НПВП у каждого пациента ♦ подбор эффективной дозы НПВП проводится в течение 14 дней.
- Не следует превышать рекомендуемую дозу НПВП и ингибиторов ЦОГ-2: обычно это приводит к увеличению токсичности, но не эффективности лечения.
- Рекомендуется начинать лечение с назначения наиболее безопасных НПВП (короткий $T_{1/2}$, отсутствие кумуляции) и в минимально эффективной дозе.
- Не следует принимать одновременно 2 и более различных НПВП (за исключением низких доз аспирина).
- Ингибиторы (селективные) ЦОГ-2 не уступают в эффективности стандартным (неселективным) НПВП^{A69–71}.
- При выборе НПВП необходимо принимать во внимание следующие факторы ♦ безопасность (наличие и характер факторов риска побочных эффектов) ♦ наличие сопутствующих заболеваний ♦ характер взаимодействия с другими

ЛС, принимаемыми пациентом ♦ стоимостью.

- Все НПВП (а также селективные ингибиторы ЦОГ-2) чаще вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ^{A72–73}, почек и сердечно-сосудистой системы, чем плацебо^{A74–80}.
- ♦ Селективные ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывают поражение ЖКТ, чем стандартные НПВП^{A69–71}.
- ♦ При наличии в анамнезе тяжёлого поражения ЖКТ необходимо проведение противоязвенной терапии с использованием ингибиторов протонной помпы (омепразол) или мизопростола^{B82}.
- ♦ Хотя увеличение риска развития тромбозов на фоне лечения ингибиторами ЦОГ-2 (за исключением рофекоксиба) не доказано⁸⁰, до окончательного решения вопроса об их кардиоваскулярной безопасности необходимо предпринять следующие шаги:
 - ♦ детально информировать врачей и пациентов о потенциальных кардиоваскулярных побочных эффектах всех препаратов, обладающих характеристиками ингибиторов ЦОГ-2;
 - ♦ назначать их с особой осторожностью у пациентов, имеющих риск кардиоваскулярных осложнений;
 - ♦ проводить тщательное мониторирование кардиоваскулярных осложнений (особенно артериальной гипертензии) на протяжении всего времени приёма препаратов;
 - ♦ не превышать рекомендуемые дозы.
- ♦ При парентеральном и ректальном путях введения НПВП уменьшают выраженность симптоматических гастроэнтерологических побочных эффектов, но не снижают риск развития тяжёлых осложнений (перфорация, кровотечение)^{C81}.
- ♦ У пациентов с факторами риска НПВП-гастропатии лечение следует начинать с ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб, нимесулид)^{B70}.

Таблица 1. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими НПВП⁹

Базовое исследование	В процессе лечения
Общий анализ крови, креатинин, АСТ, АЛТ	Общий анализ крови 1 раз в год. Печёночные пробы, креатинин (по мере необходимости)
При наличии факторов риска гастроэнтерологических побочных эффектов: обследование на наличие инфекции <i>H. pylori</i> , гастроскопия	«Чёрный» стул, диспепсия, тошнота/рвота, боли в животе, отёки, затруднение дыхания

Примечание. При лечении диклофенаком концентрации аспартаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы следует определять через 8 нед после начала лечения. При совмещённом приёме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сывороточный креатинин необходимо определять каждые 3 нед.

К факторам риска развития НПВП-гастропатии относят следующие^{А82}:

- ♦ возраст старше 65 лет
 - ♦ тяжелое поражение ЖКТ в анамнезе (язвы, кровотечение, перфорации)
 - ♦ сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистая патология и др.)
 - ♦ приём высоких доз НПВП
 - ♦ сочетанный приём нескольких НПВП (включая низкие дозы аспирина)
 - ♦ приём ГК и антикоагулянтов
 - ♦ инфекция *Helicobacter pylori*.
- Не следует назначать цецекоксиб пациентам с аллергией к сульфаниламидам, ко-тримаксозолу в анамнезе.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Основные положения

- ГК более эффективны, чем НПВП^{А83}, и в некоторых случаях замедляют прогрессирование деструкции суставов^{В84-92}.
- Соотношение эффективность/стоимость ГК лучше, чем у НПВП^{В92}.
- При отсутствии особых показаний доза ГК не должна превышать 10 мг/сут (в пересчёте на преднизолон).
- ГК следует применять только в комбинации с БПВП^{В90}.
- Большинство побочных эффектов ГК является неизбежным следствием глюкокортикоидной терапии • чаще развиваются при длительном приёме высо-

ких доз ГК • некоторые побочные эффекты развиваются реже, чем при лечении НПВП и БПВП (например, тяжёлое поражение ЖКТ) • возможны профилактика и лечение некоторых побочных эффектов (например, глюкокортикоидного остеопороза)⁹³⁻⁹⁵.

Показания для назначения низких доз ГК

- Подавление воспаления суставов до начала действия БПВП.
- Подавление воспаления суставов при обострении заболевания или развития осложнений терапии БПВП.
- Неэффективность НПВП и БПВП.
- Противопоказания к назначению НПВП (например, у лиц пожилого возраста с «язвенным» анамнезом и/или нарушением функции почек).
- Достижение ремиссии при некоторых вариантах РА (например, при серонегативном РА у лиц пожилого возраста, напоминающем ревматическую полимиалгию).

При ревматоидном артрите глюкокортикоиды должен назначать только врач-ревматолог!

Пульс-терапия ГК • применяется у пациентов с тяжёлыми системными проявлениями РА • иногда позволяет достигнуть быстрого (в течение 24 ч), но кратковременного подавления активно-

Таблица 2. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими глюкокортикоиды⁹

Побочные эффекты, требующие наблюдения	Обследования до назначения терапии	Наблюдение в динамике	Лабораторное обследование
Артериальная гипертензия, гипергликемия	АД, денситометрия у больных с высоким риском остеопороза	АД каждый визит, полиурия, полидипсия, отёки, одышка, нарушения зрения, ожирение	Определение глюкозы в моче и липидов в сыворотке 1 раз в год

сти воспаления суставов^{B96, 97} • поскольку положительное влияние пульс-терапии ГК на прогрессирование деструкции суставов и прогноз не доказано, применение (без особых показаний) не рекомендуется.

Локальная (внутрисуставная) терапия

• **Основные положения**⁹⁸ • применяется для подавления артрита в начале болезни или обострений синовита в одном или нескольких суставах, улучшения функции суставов • приводит только к временному улучшению • влияние на прогрессирование деструкции суставов не доказано.

• **Рекомендации** • повторные инъекции в один и тот же сустав не чаще 3 раз в год • использовать стерильные материалы и инструменты • промывать сустав перед введением ЛС^{C99} • исключить нагрузку на сустав в течение 24 ч после инъекции^{C100}.

БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Основные положения

• Терапия БПВП должна проводиться всем без исключения пациентам с достоверным РА^{A10, 20}.

• Терапия БПВП уменьшает боль в суставах, улучшает функциональную активность и замедляет прогрессирование деструкции суставов^{A49, 101–112}.

• Эффективная терапия БПВП снижает общую стоимость медицинского обслуживания пациентов с РА.

• Длительность лечения БПВП не ограничена, даже несмотря на снижение активности заболевания и достижение ремиссии^{B113} (возможно снижение дозы БПВП, если при этом не наступает обострения).

• **Динамическое наблюдение за эффективностью и побочными эффектами лечения БПВП осуществляет врач-ревматолог** и (в виде исключения) врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога.

Ограничения

• Эффективность и токсичность БПВП трудно прогнозировать.

• Длительные ремиссии редки, при прекращении лечения обычно наступает обострение.

• На фоне лечения БПВП деструкция суставов может прогрессировать, несмотря на снижение клинической активности заболевания и даже развитие клинической ремиссии^{114–116}.

• БПВП вызывают побочные реакции^{117–119}, что диктует необходимость тщательного мониторинга в процессе лечения; некоторые побочные реакции (потенциально смертельные) требуют немедленного прерывания лечения⁸².

• Женщинам детородного возраста, принимающим БПВП, необходима контрацепция.

Метотрексат^{120–122}

• Препарат выбора («золотой стандарт») при «серопозитивном» активном РА^{A105, B125–137}.

Таблица 3. Общая характеристика БПВП

Препараты	Эф-фект, мес	Доза	Основные побочные эффекты
Метотрексат	1–2	7,5–25 мг/нед внутрь дробно (максимально 25 мг/нед); + фолиевая кислота 1–5 мг/сут	Инфекции, желудочно-кишечные (тошнота, рвота, язвы слизистых оболочек полости рта, анорексия, диспепсия), алоpecia, гематологические (цитопении)
Гидроксихлорохин	2–6	400 мг/сут (6 мг/кг/сут) внутрь в 2 приёма после еды	Ретинопатия
Сульфасалазин	1–2	0,5 г/сут внутрь с постепенным увеличением до 2–3 г/сут в 2 приёма после еды	Желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея); головокружение, головные боли, слабость, раздражительность; нарушение функции печени; лейкопения
Препараты золота	3–6	Вначале пробная доза 10 мг в/м, поддерживающая доза 25–50 мг/нед до суммарной дозы 1000 мг; затем 50 мг в 2–4 нед	Кожная сыпь, язвенный стоматит, протеинурия
Азатиоприн	2–3	50–100 мг/сут внутрь; максимально 2,5 мг/кг/сут	Миелосупрессия, редко поражение печени, лихорадка, поражение ЖКТ, инфекции (герпес и др.), развитие опухолей
Пеницилламин	3–6	250–500 мг/сут внутрь в 2 приёма с постепенным увеличением до 750–1000 мг/сут	Сыпь, кожный зуд, протеинурия, гематурия, цитопения, гиперчувствительный пневмонит, волчаночно-подобный синдром, миопатия, миастения
Циклофосфамид	2–3	50–100 мг/сут внутрь; максимально 2,5 мг/кг/сут	Тошнота, аменорея, миелосупрессия, геморрагический цистит, риск инфекции и опухолей
Циклоспорин	1–2	<5,0 мг/кг/сут	Повышение АД, отёки, нефропатия, головные боли, тремор, гирсутизм, инфекции, тошнота/рвота, диарея, диспепсия, гиперплазия дёсен
Инфликсимаб	Иногда после первого введения	Разовая доза 3 мг/кг, затем повторно в той же дозе через 2 и 6 нед, затем каждые 8 нед	Инфузионные реакции, инфекции

Таблица 4. Лабораторные и клинические нарушения, диктующие необходимость немедленного прекращения лечения противоревматическими препаратами

Нарушение	Препарат
Лейкоциты $<4,0 \times 10^9/\text{л}$	Все БПВП
Нейтрофилы $<2,0 \times 10^9/\text{л}$	Все БПВП
Тромбоциты $<150 \times 10^9/\text{л}$	Все БПВП
Протеинурия $>+1$	Препараты золота, пеницилламин
Гематурия $>+1$	Препараты золота, пеницилламин
2-кратное увеличение АСТ и АЛТ или ЩФ	Азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, сульфасалазин
Сыпь и язвы в полости рта	Азатиоприн, метотрексат, пеницилламин, соли золота, сульфасалазин
Необъяснимое снижение уровня альбумина	Метотрексат
Внезапное появление кашля и одышки	Метотрексат
Увеличение креатинина на 30% от исходного	Циклоспорин
Повышение уровня калия	Циклоспорин
Значительное увеличение уровня липидов	Циклоспорин, лефлуномид
Кожный зуд	Циклоспорин
Реакция гиперчувствительности: поражение кожи, гепатит, пневмонит, агранулоцитоз, апластическая анемия	Сульфасалазин
«Сульфасалазиновый» синдром: лихорадка, сыпь, нарушение функции печени	Сульфасалазин
Кожная сыпь, напоминающая пузырчатку	Пеницилламин

- По сравнению с другими БПВП обладает наилучшим соотношением эффективности/токсичность^{A121}.
 - Прерывание лечения чаще связано с токсичностью ЛС, чем с отсутствием эффекта.
 - Основной препарат при проведении комбинированной терапии БПВП^{C123}.
 - Лечение метотрексатом (по сравнению с лечением другими БПВП) ассоциируется со снижением риска летальности, в том числе кардиоваскулярной^{C123, 124}.
- Рекомендации по применению**
- Метотрексат назначают 1 раз в неделю (перорально или парентерально); более частый приём может привести к развитию острых и хронических токсических реакций.
 - Дробный приём с 12-часовым интервалом (в утренние и вечерние часы).
 - В случае отсутствия эффекта при пероральном приёме (или при развитии токсических реакций со стороны ЖКТ) перейти на парентеральное введение (в/м или п/к)¹³⁹. ♦ Отсутствие эффекта при пероральном приёме метотрексата может быть связано с низкой абсорбцией в ЖКТ.
 - Начальная доза метотрексата 7,5 мг/нед, а у лиц пожилого возраста и с нарушением функции почек 5 мг/нед. ♦ Не назначать пациентам с почечной недостаточностью ♦ Не назначать пациентам с тяжёлым поражением лёгких.
 - Эффективность и токсичность оценивают примерно через 4 нед; при нормальной переносимости дозу метотрек-

Таблица 5. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими метотрексат⁹

Обследования до назначения терапии	В динамике
Рентгенография грудной клетки	Повторить при развитии кашля и одышки
Общий анализ крови	Каждую неделю до достижения стабильной дозы, затем каждый месяц
Печёночные ферменты (АСТ и АЛТ)	Каждую неделю до достижения стабильной дозы, затем каждые 4 нед
Мочевина и креатинин	Каждые 6–12 мес

сата увеличивают на 2,5–5 мг в неделю.

- Клиническая эффективность метотрексата имеет зависимость от дозы в диапазоне от 7,5 до 25 мг/нед. Приём в дозе более 25–30 мг/нед нецелесообразен (нарастание эффекта не доказано)¹⁴⁰.
- Для уменьшения выраженности побочных эффектов при необходимости рекомендуется ♦ использовать НПВП короткого действия ♦ избегать назначения ацетилсалициловой кислоты (и по возможности — диклофенака) ♦ в день приёма метотрексата заменять НПВП на ГК в низких дозах ♦ принимать метотрексат в вечернее время ♦ уменьшить дозу НПВП до и/или после приёма метотрексата ♦ перейти на приём другого НПВП ♦ перейти на парентеральное введение метотрексата ♦ назначить противорвотные средства ♦ принимать фолиевую кислоту в дозе 5–10 мг/нед после приёма метотрексата (приём фолиевой кислоты снижает риск развития гастроэнтерологичес-

ких и печёночных побочных эффектов и цитопении^{A141–143} ♦ исключить приём алкоголя (увеличивает токсичность метотрексата), веществ и пищевых продуктов, содержащих кофеин (снижает эффективность метотрексата) ♦ исключить приём ЛС с антифолатной активностью (в первую очередь ко-тримоксазола).

- При передозировке метотрексата (или развитии острых гематологических побочных эффектов) рекомендуется приём фолининовой кислоты (15 мг каждые 6 ч), 2–8 доз в зависимости от дозы метотрексата.

Производные 4-аминохинолина¹²⁰

- Уступают по клинической эффективности другим БПВП^{A105, B152}.
- Не замедляют прогрессирование деструкции суставов^{B152}.
- Положительно влияют на липидный профиль¹⁴⁴.
- Хлорохин чаще приводит к побочным эффектам, чем гидроксихлорохин.

Таблица 6. Рекомендации по приёму 4-аминохинолинов

Масса тела (кг)	Дозы
57–61	1-й день (воскресенье) — 200 мг; в остальные дни по 400 мг в день
53–56	2 дня (воскресенье, четверг) 200 мг, в остальные дни по 400 мг в день
49–52	3 дня (воскресенье, среда, пятница) 200 мг, в остальные дни по 400 мг в день
44–48	3 дня (воскресенье, среда, пятница) 400 мг, в остальные дни по 200 мг в день
40–43	2 дня (четверг, воскресенье) 400 мг, в остальные дни по 200 мг в день

Примечание. Снизить дозу при заболеваниях печени и почек.

- Потенциальные показания для применения ♦ ранняя стадия, низкая активность, отсутствие факторов риска неблагоприятного прогноза ♦ недифференцированный полиартрит при невозможности исключить дебют системного заболевания соединительной ткани.
 - Рекомендации по применению¹⁴⁵
 - ♦ Не превышать суточную дозу: гидроксихлорохин 400 мг (6,5 мг/кг), хлорохин 200 мг (4 мг/кг).
 - Проводить офтальмологический контроль до назначения производных аминопиперидина и каждые 3 мес в процессе лечения ♦ спрос пациента о зрительных расстройствах ♦ исследование глазного дна (пигментация) ♦ исследование полей зрения.
 - Не назначать больным с неконтролируемой артериальной гипертензией и диабетической ретинопатией.
 - Не применять одновременно с ЛС, имеющими сродство к меланину (фенотиазины, рифампицин).
 - Объяснять пациенту необходимость самоконтроля нарушений зрения.
 - Рекомендовать ношение защитных очков в солнечную погоду (вне зависимости от сезона).
- Сульфасалазин**^{120, 146}
- По эффективности не уступает другим БПВП^{A106, B148–158, 163}.
 - Важный компонент комбинированной терапии (в первую очередь с метотрексатом и лефлуномидом).
- Можно использовать у пациентов, которым противопоказано лечение метотрексатом.
 - Побочные эффекты при правильном мониторинге хорошо контролируются ♦ наиболее часто побочные реакции развиваются в первые 2–3 мес лечения ♦ развитие цитопении (и даже агранулоцитоза) может наблюдаться в любой период болезни (необходим гематологический контроль на всём протяжении лечения).
 - Рекомендации по применению¹²⁰. Обычная используемая доза у взрослых 2 г (1,5–3 г, 40 мг/кг/день) по 1 г 2 раза в день с едой ♦ 1-я неделя — 500 мг ♦ 2-я неделя — 1000 мг ♦ 3-я неделя — 1500 мг ♦ 4-я неделя — 2000 мг.
 - При появлении болей в горле, язв во рту, лихорадки, выраженной слабости, кровоточивости, кожного зуда пациенты должны немедленно самостоятельно отменить препарат.
- Лефлуномид**¹²⁰
- По эффективности не уступает сульфасалазину и метотрексату^{A107, 157}.
 - Превосходит метотрексат и сульфасалазин по влиянию на качество жизни пациентов^{B157}.
 - Частота побочных эффектов ниже, чем у других БПВП^{C159}.
- Основное показание для назначения: недостаточная эффективность или плохая переносимость метотрексата.**

Таблица 7. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими сульфасалазин⁹

Обследования до назначения терапии	В динамике
Общий анализ крови	Каждые 2 нед до достижения стабильной дозы, затем каждые 6 нед
Печёночные ферменты (АСТ и АЛТ)	Каждые 6 нед
Мочевина и креатинин	Каждые 3 мес
АНФ	При подозрении на развитие лекарственной волчанки
Протокол десенситизации у пациентов с потенциальной гиперчувствительностью к препарату ¹⁴⁸	Стартовая доза составляет 50 мг, с постепенным её удвоением в течение 4–7 дней

40 ♦ Ревматология ♦ Ревматоидный артрит

Таблица 8. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими лефлуноמיד

Обследования до назначения терапии	В динамике
Общий анализ крови	Каждые 2 нед в течение 24 нед, затем каждые 8 нед
Печёночные ферменты (АСТ и АЛТ)	Каждые 8 нед
Мочевина и креатинин	Каждые 8 нед
АД	Каждые 8 нед

Рекомендации по применению

- По 100 мг/сут в течение 3 дней («насыщающая» доза), затем по 20 мг/сут.
- При использовании «насыщающей» дозы нарастает риск прерывания лечения из-за развития побочных эффектов; требуется тщательный мониторинг побочных реакций.
- В настоящее время большинство экспертов рекомендуют начинать лечение лефлуноמידом в дозе, начиная с 20 мг/сут (или даже 10 мг/сут); медленное нарастание клинического эффекта рекомендуется компенсировать интенсификацией сопутствующей терапии (например, низкими дозами ГК).

Препараты золота для парентерального приёма¹²⁰

- Не уступают по эффективности метотрексату и сульфасалазину^{148, 151, 161–173}.
- Более токсичны, чем большинство БПВП ♦ побочные эффекты могут развиваться в любой период терапии и даже после завершения лечения ♦ необходим тщательный мониторинг.

Препараты «второго ряда»: рекомендуется использовать только при неэффективности и противопоказаниях для назначения метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина.

- **Рекомендации по применению.** Лечение начинают с пробной дозы 10 мг в 1-ю неделю, во 2-ю — 20 мг, в 3-ю — 50 мг. Эта доза вводится 1 раз в неделю в течение 8–12 мес до явной клинико-лабораторной стабилизации или ремиссии, после чего вдвое уменьшают дозу или удлиняют интервалы между инъекциями. При хорошей эффективности и переносимости лечение продолжают годами (3–5 лет) 1 раз в месяц.

Циклоспорин¹²⁰

- Рекомендуется применять при неэффективности других БПВП^{10, 108}. В то же время для циклоспорина характерны: высокая частота побочных эффектов и высокая частота нежелательных лекарственных взаимодействий.

Азатиоприн, D-пеницилламин, циклофосфамид, хлорамбуцил¹²⁰

- Применяются редко (в первую очередь из-за побочных эффектов и отсутствия достоверных данных о влиянии на прогрессирование поражения суставов)^{110, 111}.
- Потенциальное показание: неэффективность других БПВП (в первую очередь метотрексата, лефлуномида и ин-

Таблица 9. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими парентеральные препараты золота⁹

Обследования до назначения терапии	В динамике
Общий анализ крови	Перед каждой инъекцией
Общий анализ мочи	Перед каждой инъекцией
Исключить наличие сыпи/язвочек во рту	Перед каждой инъекцией

Таблица 10. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими циклоспорин

Обследования до назначения терапии	В динамике
АД	Каждые 2 нед до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в месяц
Концентрация креатинина и мочевины	Каждые 2 нед до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в месяц
Общий анализ крови	1 раз в месяц до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в 3 месяца
АСТ/АЛТ	1 раз в месяц до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в 3 месяца
Липидный профиль	1 раз в 6 месяцев

фликсимаба) или противопоказания к их назначению^{С10}.

Инфликсимаб^{А174, 175}

- Применяется в комбинации с метотрексатом при его недостаточной эффективности¹¹², реже с другими БПВП.
- Эффективен у пациентов с недостаточным «ответом» на метотрексат при раннем и позднем РА^{А176–183}.
- Эффект развивается быстрее, чем на фоне лечения другими БПВП.
- Более эффективен, чем пульс-терапия метилпреднизолоном^{В184}.
- Относительно безопасен у носителей вируса гепатита С¹⁸⁵.
- Побочные эффекты, требующие прерывания лечения, возникают реже, чем на фоне лечения другими БПВП¹⁸⁶.

Показания и противопоказания для применения инфликсимаба^{175, 187}

Показания

- ♦ Отсутствие эффекта («неприемлемо высокая активность болезни») на фоне лечения метотрексатом в максимально эффективной и переносимой дозе (до 20 мг/нед) в течение 3 мес или другими БПВП ◊ 5 и более припухших суставов ◊ увеличение СОЭ более 30 мм/ч или СРБ более 20 мг/л.
- ♦ Соответствует DAS >3,2 ◊ Неэффективность других БПВП (при наличии противопоказаний для назначения метотрексата) ◊ Необходимость снижения дозы ГК.

- ♦ При наличии противопоказаний к назначению стандартных БПВП инфликсимаб можно использовать в качестве первого БПВП.

Противопоказания

- ♦ Отсутствие лечения одним или более БПВП (в первую очередь метотрексатом) в полной терапевтической дозе.
- ♦ Купирование обострений.
- ♦ Тяжёлые инфекционные заболевания (сепсис, септический артрит, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулёзная и грибковая инфекции, ВИЧ, гепатиты В и С и др.), злокачественные новообразования.
- ♦ Беременность и лактация.

Рекомендации по оценке эффективности терапии инфликсимабом

- Снижение на 20% и более числа припухших суставов.
- Снижение на 20% и более лабораторных показателей (СОЭ, СРБ).
 - ♦ Это соответствует снижению DAS до 1,2 или DAS на 3,2.
 - ♦ Отсутствие положительной динамики вышеперечисленных показателей через 12 нед лечения свидетельствует о неэффективности терапии.

Рекомендации по применению¹⁷⁴

- Лечение проводится под контролем врача-ревматолога, имеющего опыт диагностики и лечения РА.
- Внутривенные инфузии в дозе 3 мг/кг, продолжительность инфузии — 2 ч.

- Через 2 и 6 нед после первого введения назначаются дополнительные инъекции по 3 мг/кг каждая, затем введения повторяют каждые 8 нед.
- При неэффективности увеличить вводимую дозу препарата или сократить промежутки времени между инъекциями.
- Необходимо наблюдение пациентов не менее 1–2 ч после инъекции для выявления посттрансфузионных побочных эффектов (должно быть доступно реанимационное оборудование).
- Повторное назначение инфликсимаба через 2–4 года после предшествующей инъекции может привести к развитию реакций гиперчувствительности замедленного типа.
- Степень риска при назначении повторных инъекций через временной интервал от 15 нед до 2 лет неизвестна, поэтому повторные инъекции через 15 нед и более не рекомендуются.

Профилактика туберкулёзной инфекции^{C174}

- Диссеминация туберкулёзной инфекции — потенциально наиболее тяжёлое осложнение терапии инфликсимабом.
- Предварительный скрининг пациентов в отношении выявления туберкулёзной инфекции позволяет снизить риск её развития на фоне лечения инфликсимабом.
- У всех пациентов до начала лечения инфликсимабом и уже получающих лечение этим ЛС следует провести кожную туберкулиновую пробу (реакцию Манту) и рентгенологическое исследование лёгких.
- На фоне лечения инфликсимабом возможны «ложноотрицательные» результаты туберкулиновой пробы. Рекомендуются тщательное клиническое наблюдение и динамическое рентгенологическое исследование лёгких.
- При наличии отрицательной кожной пробы исследование следует повторить через неделю (у 10–15% пациентов возможно обнаружение положительных результатов). При отрицательном результате повторной пробы возможно назначение инфликсимаба.

- При положительной кожной пробе (реакция >0,5 см) следует провести рентгенологическое исследование лёгких. При отсутствии рентгенологических изменений рекомендуется провести лечение изониазидом (300 мг) и витамином В₆ в течение 9 мес. Через 1 мес возможно назначение инфликсимаба.
- При положительной кожной пробе и наличии типичных признаков туберкулёза или кальцифицированных лимфатических узлов средостения (комплекс Гона) до назначения инфликсимаба необходимо провести не менее чем 3-месячную терапию изониазидом и витамином В₆. При назначении изониазида у пациентов старше 50 лет необходимо динамическое исследование печёночных ферментов.

Профилактика

сердечной недостаточности^{C188}

- При отсутствии клинических признаков сердечной недостаточности эхокардиография для выявления нарушения функции миокарда не требуется.
- При наличии компенсированной сердечной недостаточности (классы I и II по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — NYHA) следует провести эхокардиографию:
 - ♦ при нормальной фракции выброса (>50%) назначить лечение на фоне тщательного мониторинга
 - ♦ не использовать высокие дозы (>3 мг/кг).
- При развитии сердечной недостаточности терапии следует прервать и не возобновлять.

Иммуноглобулин

- Данные, свидетельствующие об эффективности иммуноглобулина внутривенно, отсутствуют^{189–192}.
- Рутинное использование не рекомендуется.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БПВП

Применяют 3 основных варианта комбинированной терапии^{193–194}.

- Начинать лечение с монотерапии с последующим назначением одного или нескольких БПВП (в течение 8–12 нед)

при сохранении активности процесса (*step-up*).

- Начинать лечение с комбинированной терапии с последующим переводом на монотерапию (через 3–12 мес) при подавлении активности процесса (*step-down*).
- Проведение комбинированной терапии в течение всего периода болезни.

Преимущества комбинированной терапии над монотерапией или определённой стратегии комбинированной терапии не доказаны.

- Имеются данные о более высокой эффективности комбинированной терапии — метотрексат и циклоспорин^{B195.207.209–210}, метотрексат и лефлуномид^{204B}, метотрексат и инфликсимаб^{A183}, «тройная» терапия метотрексатом, сульфасалазином с или без гидрокси-хлорохина^{B198–201.203.205–206} — по сравнению с монотерапией.
- По данным других авторов, комбинированная терапия метотрексатом и сульфасалазином^{196.197.208} или метотрексатом и циклоспорином²⁰² обладает сходной эффективностью, но более высокой токсичностью по сравнению с монотерапией метотрексатом.
- На ранних стадиях РА комбинированная терапия (в качестве одного из её компонентов обязательно применяется метотрексат) эффективнее монотерапии любым БПВП^{B198–201}, но чаще развиваются побочные эффекты.
- Необходимо более тщательный мониторинг токсических реакций, чем при проведении монотерапии.
- Считают, что у пациентов с тяжёлым течением РА лечение следует начинать с комбинированной терапии, а у пациентов с умеренной активностью — с монотерапии с последующим переводом на комбинированную терапию при недостаточной эффективности лечения¹⁹³.

Наиболее перспективным методом комбинированной терапии на любой стадии РА является комбинация «метотрексат—инфликсимаб».

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ^{C211–212}

- Избегать приёма НПВП, особенно во II и III триместрах беременности.
- Исключить приём БПВП.
- Можно продолжить лечение ГК в минимально эффективных дозах.

АНЕМИИ

- Анемия, как правило бессимптомная.
- Специфическое лечение не разработано.

Рекомендации по лечению пациентов с анемией

- Анемия вследствие хронического воспаления — интенсифицировать терапию БПВП, назначить ГК (0,5–1 мг/кг в день).
- Макроцитарная — витамин В₁₂ и фолиевая кислота.
- Железодefицитная — препараты железа.
- Гемолитическая — ГК (60 мг/сут); при неэффективности в течение 2 нед — азатиоприн 50–150 мг/сут.
- Гемотрансфузии рекомендуются за исключением очень тяжёлой анемии, ассоциирующейся с риском кардиоваскулярных осложнений.
- Эффективность эритропоэтина не доказана. Его рекомендуют применять перед хирургическими операциями.

СИНДРОМ ФЕЛТИ²¹³

Контролируемых исследований не проводилось.

- Основные ЛС — соли золота парентерально, при неэффективности — метотрексат; тактика применения такая же, как и при других формах РА.
- Монотерапия ГК (>30 мг/сут) приводит только к временной коррекции гранулоцитопении, которая рецидивирует после снижения дозы ГК.
- У пациентов с агранулоцитозом показано применение пульс-терапии ГК по обычной схеме.
- Имеются данные о быстрой нормализации уровня гранулоцитов на фоне применения гранулоцитарно-макро-

фагального или (гранулоцитарного) колониестимулирующих факторов. Однако их введение может привести к тяжёлым побочным эффектами и обострению РА.

Критерии эффективности терапии синдрома Фелти

«Полный» ответ

- Увеличение числа гранулоцитов до $2,0 \times 10^9/\text{л}$ и улучшение 2 из следующих параметров:
 - ◆ Снижение частоты инфекционных осложнений (по крайней мере на 50%).
 - ◆ Снижение частоты кожных язв (по крайней мере на 50%).
 - ◆ Снижение частоты приступов лихорадки (по крайней мере на 50%).
- Увеличение числа гранулоцитов до $1,0-2,0 \times 10^9/\text{л}$ и улучшение 2 из следующих параметров:
 - ◆ Снижение частоты инфекционных осложнений на 25%.
 - ◆ Снижение частоты кожных язв (по крайней мере на 25%).
 - ◆ Снижение частоты приступов лихорадки (по крайней мере на 25%).

ЛЕЧЕНИЕ ВНЕСУСТАВНЫХ (СИСТЕМНЫХ) ПРОЯВЛЕНИЙ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Контролируемых исследований не проводилось.

Рекомендации по лечению экстраартикулярных проявлений РА^{C214}:

- **Перикардит или плеврит** — ГК (1 мг/кг) + БПВП.
- **Интерстициальное заболевание лёгких** — ГК (1–1,5 мг/кг) + циклоспорин А или циклофосфамид; избегать назначения метотрексата.
- **Изолированный дигитальный артериит** — симптоматическая сосудистая терапия.
- **Системный ревматоидный васкулит** — интермиттирующая пульс-терапия циклофосфамидом (5 мг/кг/сут) и метилпреднизолоном (1 г/сут) каждые 2 нед в течение 6 нед, с последующим удлинением интервала между введениями; поддерживающая терапия — азатио-

прин; при наличии криоглобулинемии и тяжёлых проявлений васкулита целесообразно проведение плазмафереза.

- **Кожный васкулит** — метотрексат или азатиоприн.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

По современным стандартам лечение РА должно основываться на следующих основных принципах^{C215}:

1. Основная цель — достижение полной (или хотя бы частичной) ремиссии.
2. Для достижения этой цели:
 - лечение БПВП должно начинаться как можно раньше;
 - лечение должно быть максимально активным с изменением (при необходимости) схемы лечения в течение 2–6 мес^{C216};
 - при выборе терапии необходимо учитывать:
 - ◆ факторы риска неблагоприятного прогноза, к которым относятся высокие титры РФ^{C217–218, 220–224, 226–227}, увеличение СОЭ и СРБ^{C218, 223, 225}, быстрое развитие деструкции в суставах^{C217–219, 222–223, 225–226},
 - ◆ продолжительность периода между появлением симптомов и началом терапии БПВП: если он более 6 мес, терапия должна быть более активной⁵⁴;
 - при наличии факторов риска средством выбора является метотрексат (начальная доза 7,5 мг/нед) с быстрым (в течение примерно 3 мес) увеличением дозы до 20–25 мг/нед;
 - эффективность терапии следует оценивать с использованием стандартизованных клинических и рентгенологических критериев (см. Приложение).

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В СТАДИИ НЕОБРАТИМЫХ СТРУКТУРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ (END-STAGE) СУСТАВОВ

Цели терапии • уменьшение боли • сохранение развития необратимых изменений в непоражённых суставах • поддержание функции суставов.

Таблица 11. Рекомендации по выбору терапии ревматоидного артрита в зависимости от активности (вариантов) болезни

<p>Низкая активность (лёгкий): DAS <2,4 Клинико-лабораторная характеристика: артралгии припухлость/болезненность менее 5 суставов отсутствие внесуставных проявлений отсутствие (или низкие титры) РФ отсутствие анти-ЦЦП нормальный или умеренно повышенный уровень СОЭ и СРБ отсутствие эрозий в мелких суставах кистей и стоп</p>	<p>Стандартные НПВП (при отсутствии факторов риска) Ингибиторы ЦОГ-2 (при наличии факторов риска) Гидроксихлорохин или сульфасалазин (при более выраженных признаках активности) Внутриуставное введение ГК (при необходимости)</p>
<p>Умеренная активность (умеренно тяжёлый): DAS 2,4–3,7 Клинико-лабораторная характеристика: артрит 6–20 суставов отсутствие внесуставных проявлений умеренные титры РФ умеренное увеличение СОЭ и СРБ остеопения, умеренное сужение суставных щелей и небольшие единичные эрозии в мелких суставах кистей и стоп</p>	<p>НПВП в полных противовоспалительных дозах Метотрексат Лефлуномид (при противопоказаниях к применению метотрексата) Гидроксихлорохин + сульфасалазин При неэффективности: заменить НПВП внутриуставное введение ГК системное назначение ГК</p>
<p>Высокая активность (тяжёлый): DAS >3,7 Клинико-лабораторная характеристика: артрит более 20 суставов быстрое нарушение функции суставов стойкое увеличение СОЭ и СРБ высокие титры РФ внесуставные проявления</p>	<p>НПВП Метотрексат Комбинированная терапия: метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин, метотрексат + циклоспорин А, метотрексат + инфликсимаб</p>

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Показания к экстренной или неотложной операции • Сдавление нерва вследствие синовита или тендосиновита • Угрожающий или совершивший разрыв сухожилия • Атлантоосевой подвывих, сопровождающийся неврологической симптоматикой • Деформации, затрудняющие выполнение простейших повседневных действий • Тяжёлые анкилозы или дислокации нижней челюсти • Наличие бурситов, нарушающих работо-

способность больного, а также ревматических узелков, имеющих тенденцию к изъязвлению.

Относительные показания к операции

- Резистентные к лекарственной терапии синовиты, тендосиновиты или бурситы
- Выраженный болевой синдром
- Значительное ограничение движений в суставе
- Тяжёлая деформация суставов.

Основные виды оперативного лечения: протезирование суставов, синовэктомия, артрорез.

Рекомендации по периоперационному ведению пациентов²²⁸

- **Ацетилсалициловая кислота** (риск кровотечений) — отменить за 7–10 дней до операции.
- **Неселективные НПВП** (риск кровотечений) — отменить за 1–4 дня (в зависимости от $T_{1/2}$ ЛС).
- **Ингибиторы ЦОГ-2** можно не отменять (риск кровотечения отсутствует).
- **Глюкокортикоиды** (риск недостаточности коры надпочечников) ♦ Небольшая хирургическая операция: 25 мг гидрокортизона или 5 мг метилпреднизолона в/в в день операции ♦ Средняя хирургическая операция: 50–75 мг гидрокортизона или 10–15 мг метилпреднизолона в/в в день операции; быстрая отмена в течение 1–2 дней до обычной дозы ♦ Большая хирургическая операция: 100–150 мг гидрокортизона или 20–30 мг метилпреднизолона в/в в день процедуры; быстрая отмена в течение 1–2 дней до обычной дозы ♦ Критическое состояние: 50 мг гидрокортизона в/в каждые 6 ч.
- **Метотрексат**. Отменить при наличии следующих факторов ♦ пожилой возраст ♦ почечная недостаточность ♦ неконтролируемый сахарный диабет ♦ тяжёлое поражение печени и лёгких ♦ приём ГК >10 мг/сут. Продолжить приём в прежней дозе через 2 нед после операции.
- **Лефлуномид** отменить за 2 нед до операции, возобновить приём через 3 дня после операции.
- **Сульфасалазин и азатиоприн** отменить за 1 день до операции, возобновить приём через 3 дня после операции.
- **Гидроксихлорохин** можно не отменять.
- **Инфликсимаб** можно не отменять или отменить за неделю до операции и возобновить приём через 1–2 нед после операции.

ПРОГНОЗ

- Ожидаемая продолжительность жизни у больных РА ниже на 3 года у женщин и на 7 лет у мужчин^{235–236}.

- Через 20 лет от начала болезни 60–90% пациентов теряют трудоспособность (ФН III), а треть становятся полными инвалидами (ФН IV) (ФН — функциональное нарушение).
- Прогноз длительности жизни при тяжёлом течении (артрит более 30 суставов) РА столь же неблагоприятен, как и при лимфогранулематозе, инсулинзависимом сахарном диабете, сосудистом поражении коронарных артерий и инсульте²³⁷.
- Особенно неблагоприятен прогноз при ревматоидном васкулите: 3–5-летняя выживаемость больных колеблется от 28 до 40%, несмотря на применение интенсивной терапии.
- Увеличение смертности связано с нарастанием частоты сопутствующих заболеваний ♦ инфекции ♦ поражение сердечно-сосудистой системы ♦ лимфомы ♦ переломы на фоне остеопороза ♦ желудочные кровотечения (индуцированы лекарственной терапией).
- Одной из причин снижения продолжительности жизни у больных РА является субклинически текущий васкулит, создающий предпосылки для раннего развития атеросклеротического поражения сосудов.
- Ведущей причиной снижения продолжительности жизни у больных РА являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с ранним ускоренным атеросклеротическим поражением сосудов^{A239–243}.

**ПРИЛОЖЕНИЕ К ГЛАВЕ
«РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ»****ОЦЕНКА
АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ****ИНДЕКС DAS**

Индекс DAS объединяет отдельные параметры (4 или 3) в суммарный индекс, позволяющий многократно оценивать активность РА и может быть использован для контроля активности РА в повседневной практике^{113, 231}.

Компоненты индекса DAS включают:

- ♦ суставной индекс Ричи (СИР),
- ♦ счёт припухших суставов из 44 суставов,
- ♦ скорость оседания эритроцитов (СОЭ),
- ♦ общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

ИНДЕКС DAS28

Компоненты индекса DAS28 включают:

- ♦ счёт болезненных суставов (ЧБС) из 28 возможных (ЧБС28),
- ♦ счёт припухших суставов (ЧПС) из 28 возможных (ЧПС28),
- ♦ скорость оседания эритроцитов (СОЭ),
- ♦ общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

- **Индекс Ричи** характеризует болезненность суставов при пальпации по следующей шкале: 0 — нет боли, 1 — пациент говорит о том, что пальпация болезненна, 2 — пациент морщится, 3 — пациент отдергивает руку или отстраняется от исследователя. Индекс Ричи включает оценку 53 суставов, максимально возможное его значение составляет 78 баллов, так как некоторые суставы объединяются в группы.
- При определении количества припухших суставов оценивается 44 сустава: 0 — нет припухлости, 1 — есть припухлость (видимая или пальпируемая), максимальное значение — 44 балла.
- Общая оценка своего состояния пациентом производится по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Вопрос может быть сформулирован

Таблица 12. Оценка суставов при определении DAS

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

примерно следующим образом: «Насколько сильно ухудшает Ваше состояние РА?». Важно, чтобы пациент отметил, насколько сильно его повседневная жизнь ограничена РА.

• **Индекс DAS можно рассчитывать:**

- ♦ с использованием или без использования общей оценки состояния здоровья;
- ♦ индекс DAS28 аналогичен индексу DAS, но включает упрощённый счёт из 28 суставов;
- ♦ индекс DAS можно рассчитывать, используя СРБ вместо СОЭ.

ПОРЯДОК ВЫПОЛНЕНИЯ

- **Клиническая оценка** болезненных и припухших суставов, забор крови для определения СОЭ и СРБ.
- **Профессиональные навыки:** необходимо обучение для правильной оценки счёта болезненных и припухших суставов.
- **Время заполнения:** 5–8 мин для оценки счёта суставов. Следует учесть время ожидания результатов СОЭ в течение 1 ч.
- **Необходимое оборудование.** Лаборатория для определения СОЭ или СРБ. Для расчёта индекса DAS необходим программируемый калькулятор или компьютер либо компьютер с подключением к Интернету.

ВЫЧИСЛЕНИЯ

- Индекс Ричи может составлять от 0 до 78 баллов.
- Число припухших суставов от 0 до 44 (ЧПС44).
- СОЭ от 0 до 100.
- Общая оценка здоровья от 0 до 100.
- Счёт DAS может составлять от 0 до 10 баллов.
- Счёт DAS28 может составлять от 0 до 9,4 балла.

МЕТОД ВЫЧИСЛЕНИЯ

- Для вычисления DAS используют программируемый калькулятор или компьютер (www.das-score.nl).

Используются следующие формулы:

$$\text{DAS-4 (4 параметра)} = 0,53938 \times \sqrt{\text{СИР}} + 0,06465 \times (\text{ЧПС44}) + 0,330 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,224;$$

$$\text{DAS28-4 (4 параметра)} = 0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС28}} + 0,28 \times (\text{ЧПС28}) + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times \text{ОСЗ};$$

$$\text{DAS28-3 (3 параметра)} = 0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС28}} + 0,28 \times (\text{ЧПС28}) + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) \times 1,08 + 0,16.$$

Формула для вычисления DAS28 (исходя из DAS: DAS28) = $(1,072 \times \text{DAS}) + 0,94$,

где: $\sqrt{\text{}}$ – корень квадратный; СИР – суставной индекс Ричи; ЧПН – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/ч); \ln – натуральный логарифм; ОСЗ – общее состояние здоровья или общая оценка активности заболевания по мнению пациента (100-мм визуальная аналоговая шкала – ВАШ).

• **Время для выполнения расчётов:** подсчет DAS занимает 1 мин.

• **Обучение для выполнения расчётов:** не требуется.

• **Обучение для интерпретации результатов:** не требуется.

• **Показатели нормы.** Разработаны референтные значения, которые также целесообразно использовать для интерпретации индекса активности у отдельных пациентов (см. ниже Интерпретация индекса).

• **Обоснованность**

• Индекс DAS включает в себя основной набор показателей, используемых для оценки эффективности болезнью-модифицирующих противовоспалительных ЛС. Из индекса DAS намеренно исключены показатели нетрудоспособности и костной деструкции.

• Поскольку для оценки активности РА не существует «золотого» стандарта, при разработке индекса DAS в качестве «внешнего» стандарта использовалось суждение врача о высокой или низкой активности заболевания.

• **Соотношение с другими индексами.** Из нескольких комбинированных ин-

дексов DAS лучше всего коррелировал с общей оценкой активности заболевания врачом и пациентом и с 12 другими методами оценки активности заболевания.

КОММЕНТАРИИ

- Индекс DAS можно использовать как метод контроля эффективности РА БПВП.
- Однако, хотя индекс DAS является полезным показателем во время принятия терапевтических решений о тактике ведения пациентов с РА, он не заменяет тщательного расспроса и осмотра пациента.
- Недостатком индекса DAS для использования в клинической практике является наличие анализа крови и определение количества болезненных и припухших суставов обученным медицинским работником. Самостоятельная оценка активности заболевания пациентом может быть менее трудоёмкой для врача, но полностью заменить DAS не может.

• Интерпретация индекса

- Активность заболевания расценивается как низкая ($DAS \leq 2,4$), умеренная ($2,4 > DAS \leq 3,7$) или высокая ($DAS > 3,7$).
- Индекс $DAS < 1,6$ соответствует состоянию ремиссии по критериям АРА (см. ниже).
- Активность заболевания расценивается как низкая ($DAS28 \leq 3,2$), умеренная ($3,2 > DAS28 \leq 5,1$) или высокая ($DAS28 > 5,1$).
- Индекс $DAS < 2,8$ соответствует состоянию ремиссии по критериям Американской ревматологической ассоциации (АРА).

КРИТЕРИИ УЛУЧШЕНИЯ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ РЕВМАТОЛОГОВ (ACR)²²⁹

Счёт болезненных суставов*

Счёт припухших суставов*

По крайней мере 3 из:

общая оценка активности по мнению врача,

Таблица 13. Оценка эффективности лечения [критерии Европейской противоревматической лиги (DAS)]

Исходное значение DAS	Уменьшение DAS		
	>0,6<1,2	<0,6	
>1,2	Удовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
<2,4	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
2,4–3,7	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
>3,7	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный

Таблица 14. Критерии Европейской противоревматической лиги (DAS28)

Исходное значение DAS	Уменьшение DAS		
	>0,6<1,2	<0,6	
>1,2	Удовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
<3,2	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
3,5–5,1	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
>5,1	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный

50 ♦ Ревматология ♦ Ревматоидный артрит

общая оценка активности по мнению пациента**,
оценка боли в суставах пациентов, счёт индекса нетрудоспособности (НАQ), острофазовые показатели (СОЭ, СРБ). ACR20, ACR50, ACR70 указывают на 20, 50 и 70% (соответственно) улучшение перечисленных по крайней мере 5 из 7 показателей (улучшение первых двух является обязательным).

Примечание.

*Выраженность синовита определяется путём подсчёта числа болезненных и числа болезненных и припухших суставов.

**Пациент оценивает активность по 10-см визуальной аналоговой шкале (ВАШ), крайними точками которой является «полное отсутствие активности» и «максимально возможная активность».

Таблица 15. Критерии ремиссии ревматоидного артрита^{232,234}

Критерии	ACR		DAS	
	Полная	Модифицированные	DAS ремиссия хороший ответ EULAR	DAS28
1. Недомогание отсутствует 2. Боли в суставах отсутствуют 3. Утренняя скованность <15 мин 4. Болезненные суставы=0 5. Припухшие суставы=0 6. СОЭ=норма 7. Мнение пациента	5 из 1–6 > 2 мес	4 из 2–7 мес	4–7 DAS < 1,6 = ремиссия EULAR хороший ответ = DAS < 2,4 с улучшением > 1,2 от исходного*	4–7 DAS < 2,8

Примечание. * DAS < 2,4 означает припухшие суставы = 1, болезненные суставы = 1, СОЭ 13 мм/ч; общее состояние ВАШ = 16.

Таблица 16. Периодичность обследования пациентов с ревматоидным артритом

Метод	Периодичность	Цель исследования
1	2	3
Общий осмотр	При каждом визите (не реже 1 раза в 3 мес)	Оценка эффективности и переносимости терапии
Клиническое исследование суставов с подсчётом индекса DAS	1 раз в 3 мес	Оценка эффективности терапии
Лабораторное исследование: общий анализ крови (СОЭ)	1 раз в 3 мес	Оценка эффективности терапии
биохимическое исследование	В зависимости от рекомендаций по мониторингу терапии	Оценка переносимости терапии

1	2	3
СРБ	1 раз в 3 мес	Оценка переносимости терапии
РФ	1 раз в 6 мес в течение первых 2 лет	Подтверждение диагноза РА
отрицательные результаты или низкие титры	1 раз в 2–5 лет	При достоверном серопозитивном РА определение РФ в динамике нецелесообразно
высокие титры		
Рентгенография: кисти и стопы	1 раз в год	Оценка прогрессирования и показаний к хирургическому лечению
другие суставы (при поражении соответствующих суставов)	1 раз в год	
Рентгенография грудной клетки	1 раз в год	Выявление патологии лёгких
Рентгеновская денситометрия (при наличии факторов риска остеопороза)	1 раз в год	Оценка эффективности антиостеопоретической терапии

Примечание. По динамике клинических симптомов: DAS или DAS28 (каждые 3 мес), опросник HAQ (каждые 6 мес); по данным рентгенографии: метод Sharp или Larsen (каждый год).

Таблица 17. Опросник состояния здоровья (HAQ)²³⁰

Можете ли Вы?	0*	1	2	3
Одевание и уход за собой				
1. Самостоятельно одеться, включая завязывание шнурков на обуви и застёгивание пуговиц?				
2. Вымыть голову?				
Вставание				
3. Встать с обычного стула без подлокотников?				
4. Лечь и подняться с кровати?				
Приём пищи				
5. Разрезать кусок мяса?				
6. Поднести ко рту наполненный стакан или чашку?				
7. Открыть новый пакет молока?				
Прогулки				
8. Гулять по улице по ровной поверхности?				
9. Подняться вверх на 5 ступенек?				
Гигиена				
10. Полностью вымыться и вытереться?				
11. Принять ванну?				
12. Сесть и встать с унитаза?				

Можете ли Вы?	0*	1	2	3
<p>Достижимый радиус действия</p> <p>13. Достать и опустить вниз предмет весом около 2 кг (например, пакет муки), находящийся выше уровня Вашей головы?</p> <p>14. Нагнуться, чтобы поднять с пола упавшую одежду?</p> <p>Сила кистей</p> <p>15. Открыть дверь автомобиля?</p> <p>16. Открыть банку с навинчивающейся крышкой, если она предварительно уже была распечатана?</p> <p>17. Открывать и закрывать водопроводный кран?</p> <p>Прочие виды деятельности</p> <p>18. Ходить по магазинам, выполнять другие поручения?</p> <p>19. Садиться и выходить из машины?</p> <p>20. Выполнять работу по дому (например, пылесосить) или в саду, во дворе?</p> <p>HAQ</p>				

* 0 – без затруднений; 1 – с некоторыми трудностями; 2 – с большими трудностями; 3 – не могу выполнить.

АНКЕТА ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ (HAQ).
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ИНДЕКС (FDI)¹⁸³

Ф.И.О
Дата

Дата

В этом разделе мы стремимся узнать, как заболевание влияет на Ваши функциональные возможности в повседневной жизни. Вы можете расширить ответы до-

полнительными комментариями на дополнительных листах.

Пожалуйста, отметьте только один вариант ответа, который наиболее точно описывает Вашу обычную способность к самообслуживанию и выполнению других функций ЗА ПЕРИОД ПРОШЕДШЕЙ НЕДЕЛИ (табл. 18).

Таблица 18.

Можете ли Вы?	0*	1	2	3
<p>Одевание и уход за собой</p> <p>1. Самостоятельно одеться, включая завязывание шнурков на обуви и застёгивание пуговиц?</p> <p>2. Вымыть голову?</p> <p>Вставание</p> <p>3. Встать с обычного стула без подлокотников?</p> <p>4. Лечь и подняться с кровати?</p> <p>Приём пищи</p> <p>5. Разрезать кусок мяса?</p> <p>6. Поднести ко рту наполненный стакан или чашку?</p> <p>7. Открыть новый пакет молока?</p>				

Можете ли Вы?	0*	1	2	3
Прогулки				
8. Гулять по улице по ровной поверхности?				
9. Подняться вверх на 5 ступенек?				

* 0 – без затруднений; 1 – с некоторыми трудностями; 2 – с большими трудностями; 4 – не могу выполнить.

Пожалуйста, отметьте, КАКИМИ ПРИСПОСОБЛЕНИЯМИ Вы обычно пользуетесь для выполнения перечисленных выше действий:

- ♦ Трость (палка).
- ♦ Волкер (специальная опорная рама, обычно с четырьмя точками опоры на землю, дающая опору для Ваших рук, с помощью которой облегчается пребывание в горизонтальном положении, а также Ваше передвижение).
- ♦ Специальные приспособления (крючки для застёгивания пуговиц, для застёжки-«молния», удлинённый рожек для обуви и т.п.).
- ♦ Костыли.
- ♦ Инвалидная коляска.

- ♦ Специальные или с утолщёнными ручками приспособления.
- ♦ Специальные или с возвышенным сиденьем стулья.
- ♦ Другое (укажите).

Пожалуйста, отметьте, в какой области деятельности Вы обычно НУЖДАЕТЕСЬ В ПОСТОРОННЕЙ ПОМОЩИ:

- ♦ Одевание и уход за собой.
- ♦ Приём пищи.
- ♦ Вставание.
- ♦ Прогулки.

Пожалуйста, отметьте только один вариант ответа, который наиболее точно описывает Вашу обычную способность к самообслуживанию и выполнению других функций ЗА ПЕРИОД ПРОШЕДШЕЙ НЕДЕЛИ (табл. 19)

Таблица 19.

Можете ли Вы?	0*	1	2	3
Гигиена				
10. Полностью вымыться и вытереться?				
11. Принять ванну?				
12. Сесть и встать с унитаза?				
Достижимый радиус действия				
13. Достать и опустить вниз предмет весом около 2 кг (например, пакет муки), находящийся выше уровня Вашей головы?				
14. Нагнуться, чтобы поднять с пола упавшую одежду?				
Сила кистей				
15. Открыть дверь автомобиля?				
16. Открыть банку с навинчивающейся крышкой, если она предварительно уже была распечатана?				
17. Открывать и закрывать водопроводный кран?				
Прочие виды деятельности				
18. Ходить по магазинам, выполнять другие поручения?				

Можете ли Вы?	0*	1	2	3
19. Садиться и выходить из машины?				
20. Выполнять работу по дому (например, пылесосить) или в саду, во дворе?				

* 0 — без затруднений; 1 — с некоторыми трудностями; 2 — с большими трудностями; 3 — не могу выполнить.

Пожалуйста, отметьте, КАКИМИ ПРИСПОСОБЛЕНИЯМИ Вы обычно пользуетесь для выполнения перечисленных выше действий:

- ♦ Приподнятое сиденье для унитаза.
- ♦ Поручни для облегчения залезания/вылезания из ванны.
- ♦ Сиденье для принятия ванны.
- ♦ Захват для снятия крышек ранее распечатанных банок.
- ♦ Удлиняющие захваты для предметов.
- ♦ Удлиняющие приспособления в ванной комнате.
- ♦ Другое (укажите).

Пожалуйста, отметьте, в какой области деятельности Вы обычно НУЖДАЕТЕСЬ В ПОСТОРОННЕЙ ПОМОЩИ:

- ♦ Гигиена.
- ♦ Сила костей и открывание предметов.
- ♦ Достижимый радиус действий.
- ♦ Прочие виды деятельности вне и по дому.

Мы также хотим узнать, испытываете ли Вы боли из-за вашего заболевания. **Какой силы боль Вы испытывали НА ПРОШЛОЙ НЕДЕЛЕ?**

На нарисованной ниже прямой отметьте то место, которое, на Ваш взгляд, соответствует силе испытываемой Вами боли, принимая во внимание, что крайняя левая точка соответствует отсутствию боли, а крайняя правая — очень сильной боли.

БОЛЬ ОТСУТСТВУЕТ **БОЛЬ КРАЙНЕ СИЛЬНАЯ**
 0 _____ | _____ 1

Анкета оценки качества жизни SF-36

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на своё здоровье. Предоставленная информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками.

Ответьте на каждый вопрос, пометая выбранный Вами ответ так, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом Вы оценили бы состояние Вашего здоровья как (*обведите одну цифру*):

Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

2. Как бы Вы в целом оценили своё здоровье сейчас, по сравнению с тем, что было год назад (*обведите одну цифру*)?

Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно такое же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени (*обведите одну цифру в каждой строке*) (табл. 20)?

Таблица 20.

Вид физической активности	А	Б	В
а. Тяжёлые физические нагрузки, такие, как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
б. Умеренные физические нагрузки, такие, как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
в. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
г. Подняться пешком по лестнице на <u>несколько пролётов</u>	1	2	3
д. Подняться пешком по лестнице на <u>один пролёт</u>	1	2	3
е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
ж. Пройти расстояние <u>более одного километра</u>	1	2	3
з. Пройти расстояние в <u>несколько кварталов</u>	1	2	3
и. Пройти расстояние в <u>один квартал</u>	1	2	3
к. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

Примечание. А – да, значительно ограничивает; Б – да, немного ограничивает; В – нет, совсем не ограничивает.

4. Бывало ли за последние 4 нед, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой | обычной повседневной деятельности, вследствие чего (*обведите одну цифру в каждой строке*) (табл. 21)?

Таблица 21.

	Да	Нет
а. Пришлось сократить <u>количество времени</u> , затрачиваемое на работу или другие дела	1	2
б. <u>Выполнили меньше</u> , чем хотели	1	2
в. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <u>определённого вида</u> работы или другой деятельности	1	2
г. Были <u>трудности</u> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 нед, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или | другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (*обведите одну цифру в каждой строке*) (табл. 22)?

Таблица 22.

	Да	Нет
а. Пришлось сократить <u>количество времени</u> , затрачиваемое на работу или другие дела	1	2
б. <u>Выполнили меньше</u> , чем хотели	1	2
в. Выполняли свою работу или другие дела не так <u>аккуратно</u> , как обычно	1	2

56 ♦ Ревматология ♦ Ревматоидный артрит

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 нед мешало Вам проводить время с семьёй, друзьями, соседями или в коллективе (*обведите одну цифру*)?

- Совсем не мешало 1
- Немного 2
- Умеренно 3
- Сильно 4
- Очень сильно 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 нед (*обведите одну цифру*)?

- Совсем не испытывал(а) 1
- Очень слабую 2
- Слабую 3
- Умеренную 4
- Сильную 5
- Очень сильную 6

8. В какой степени боль в течение последних 4 нед мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома и по дому) (*обведите одну цифру*)?

- Совсем не мешала 1
- Немного 2

- Умеренно 3
- Сильно 4
- Очень сильно 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 нед. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течение последних 4 нед (*обведите одну цифру в каждой строке*) (табл. 23)

10. Как часто последние 4 нед Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.) (*обведите одну цифру*)?

- Всё время 1
- Большую часть времени 2
- Иногда 3
- Редко 4
- Ни разу 5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из нижеперечисленных утверждений (*обведите одну цифру в каждой строке*) (табл. 24):

Таблица 23.

	I	II	III	IV	V	VI
а. Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
в. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворённым(ой)?	1	2	3	4	5	6
д. Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
е. Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
з. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
и. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

Примечание. I = всё время; II = большую часть времени; III = часто; IV = иногда; V = редко; VI = ни разу.

Таблица 24.

	Определён-но верно	В основном верно	Не знаю	В основ-ном неверно	Опреде-лённо неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большин-ства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что моё здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

ИТОГО: _____ баллов.

ОЦЕНКА РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СУСТАВНОЙ ДЕСТРУКЦИИ

• Модифицированный метод Шарпа (табл. 25 и 26)

При использовании модифицированного метода Шарпа подсчитывается число эрозий и определяется выраженность сужений межсуставных щелей в суставах кистей и стоп. Оценивается ряд рентгенограмм пациента в хронологическом порядке. Максимальный счёт эрозий для

каждого сустава кисти равен 5, для каждого сустава стопы 10 баллам. Максимальный счёт сужения межсуставной щели составляет 4 балла. Максимальный счёт эрозий у одного пациента может составлять 280 баллов (кисти — 160 баллов, стопы — 120 баллов), максимальный счёт сужений межсуставных щелей — 168 баллов (кисти — 120 баллов, стопы — 48 баллов). Максимальный общий счёт (модифицированный счёт Шарпа) для одного пациента составляет 448 баллов.

Таблица 25.

	Суставы
Кисти	I МФС (Э)
	II–V ПМФС (Э,С)
	I–V ПФС (Э,С)
Запястья	Проксимальный отдел I пястной кости (Э)
	Дистальные отделы локтевой и лучевой костей (Э)
	Трапеция и трапециевидная кость (как один отдел — многоугольная кость) (Э)
	Ладьевидная кость (Э)
	Полулуночная кость (Э)
	Запястно-пястные суставы III–V (С)
	Многогранно-ладьевидный сустав (С)
Головчато-полулуночно-ладьевидный сустав (С)	

Суставы	
Стопы	I МФС (Э,С) I-V ПлФС (Э,С)

Примечание. Э – счёт эрозий; С – счёт сужений.

При этом:

Таблица 26.

Счёт эрозий (Э)	
0 баллов	Отсутствие эрозий
1 балл	Дефект поверхности кости
2–5 (2–10) баллов	Более глубокий дефект или большее число дефектов поверхности кости
Счёт сужений (С)	
Степень 0	Отсутствие сужения
Степень 1	Локальное или сомнительное сужение
Степень 2	Сужение всей щели менее 50%
Степень 3	Сужение всей щели более чем на 50% или подвывих
Степень 4	Анкилоз

• **Метод Ларсена–Дейла** (табл. 27)

С помощью этого метода описываются пять степеней повреждения суставов кистей и стоп при РА. Существуют стандартные рентгенограммы степеней повреждения для каждого оцениваемого сустава. Максимальный счёт в одном суставе составляет 5 баллов. При подсчете общего счёта суммируется количество баллов в каждом суставе, при этом количество баллов в суста-

вах запястий умножается на 5. Максимальный общий счёт для одного пациента (индекс Ларсена–Дейла) составляет 200 баллов.

EULAR¹¹ рекомендует использовать метод Ларсена, когда изменения оцениваются несколькими исследователями. Если оценку деструкции проводит один специалист, лучше применять модифицированный метод Шарпа (более чувствительный).

Таблица 27.

Суставы		Степень повреждения	
Кисти	I МФС	Степень 0	Отсутствие изменений
Запястья	II–V ПМФС	Степень I	Лёгкие изменения
Стопы	I–V ПФС	Степень II	Определённые изменения ранней стадии
	I МФС	Степень III	Умеренно выраженные деструктивные изменения
	I–V ПлФС	Степень IV	Значительные деструктивные изменения
		Степень V	Мутилирующие изменения

ЛИТЕРАТУРА

1. *Harris E.D.Jr.* Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1277–1289.
2. *Gabriel S.E.* The epidemiology of rheumatoid arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2001. – Vol. 27. – P. 269–281.
3. *Majka D.S., Holes V.M.* Can we accurately predict the development of rheumatoid arthritis in the preclinical phase? // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 2701–2705.
4. *Сигидин Я.А., Лукина Г.В.* Ревматоидный артрит. – М.: АНКО, 2001. – 328 с.
5. *Lee D.M., Weinblatt M.E.* Rheumatoid arthritis // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 903–911.
6. *Klippel J., Dieppe P.* *Rheumatology.* – St Louis: Mosby-Year Book, 1998.
7. *Maddison P.J., Isenberg D., Woo P.* *Oxford Textbook of Rheumatology.* – Oxford: Oxford University Press, 1998.
8. *Ruddy S., Harris E.D., Sledge C.B.* *Kelly's Textbook of Rheumatology.* – Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.
9. *American College of Rheumatology and Hoc Committee on Clinical Guidelines.* Guidelines for the initial evaluation of the adult patients with acute musculoskeletal symptoms // *Arthritis Rheum.* – 1996. – Vol. 39. – P. 1–8.
10. *American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines.* Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update // *Ibid.* – 2002. – Vol. 46. – P. 328–346.
11. *EULAR* handbook of clinical assessment in rheumatoid arthritis. – Van Zuiden, 2001.
12. *Backhaus M., Kamraat T., Sandrock D. et al.* Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – P. 1232–1245.
13. *Wakefield R.J., Gibbon W.W., Conaghan P.G. et al.* The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography // *Ibid.* – 2000. – Vol. 43. – P. 2762.
14. *Kems W.F., Dijkmans B.A.* Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1496–1503.
15. *Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhling T. et al.* Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register // *Ibid.* – 2002. – Vol. 61. – P. 1085–1089.
16. *Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1988. – Vol. 31. – P. 315–324.
17. *Harrison B.J., Symmons D.P.M., Barrett E.M., Silman A.J.* The performance of the 1987 ARA classification criteria for the rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 26. – P. 2324–2330.
18. *Algoritms for the Diagnosis and Management of Musculoskeletal Conditions.* www3.utsouthwestern.edu/cme/endurmat/lipsky.index.html
19. *Chan K.-Wa., Felson D.T., Yood R.A., Walker A.M.* The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 35. – P. 309–318.
20. *Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al.* Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 290–297.
21. *Anderson R.B., Needleman R.D., Gatter R.A. et al.* Patient outcome following inpatient vs. outpatient treatment of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 1988. – Vol. 15. – P. 556–560.
22. *Helewa A., Bombardier C., Goldsmith C.H. et al.* Cost-effectiveness of inpatient and intensive outpatient treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial //

- Arthritis Rheum. — 1989. — Vol. 32. — P. 1505–1514.
23. Lambert C.M., Hurst N.P., Forbes J.F. *et al.* Is day care equivalent to inpatient care for active rheumatoid arthritis? Randomized controlled clinical and economic evaluation // *BMJ*. — 1998. — Vol. 316. — P. 965–969.
24. Vliet Vlieland T.P., Breedveld F.C., Hazes J.M. The two-year follow-up of a randomized comparison of in patient multidisciplinary team care and routine out patient care for active rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 36. — P. 82–85.
25. Criswell L.A., Such C.L., Yelin E.H. Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and non-rheumatologists // *J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 2290.
26. Yelin E.H., Such C.L., Criswell L.A., Epstein W.V. Outcomes for persons with rheumatoid arthritis with a rheumatologist versus a non-rheumatologist as the main physician for this condition // *Med Care.* — 1998. — Vol. 36. — P. 513–522.
27. Ward M.M., Leigh J.P., Fries J.F. Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care // *Arch. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 153. — P. 2229–2237.
28. Solomon D.H., Bates D.W., Panush R.S., Katz J.N. Costs, outcomes, and patient satisfaction by provider type for patients with rheumatic and musculoskeletal conditions: a critical review of the literature and proposed methodologic standards // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 127. — P. 52–60.
29. Saag K.G., Gerhan J.R., Kolluri S. *et al.* Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity // *Ann. Rheum. Dis.* — 1997. — Vol. 56. — P. 463–469.
30. Harrison B.J., Silman A., Wiles N.J. *et al.* Association of cigarette smoking with disease outcome in patients with early inflammatory polyarthritis // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 323–330.
31. Cleland L.G., Hill C.L., James M.J. Diet and arthritis // *Baillieres Clin. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 9. — P. 771.
32. Pattison D.J., Harrison R.A., Symmons D.P.M. The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systemic review // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31. — P. 1310–1319.
33. Riemsma R.P., Kirwan J.R., Taal E., Rasker J.J. Patient education for adult with rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002.
34. Warsi A., LaValley M.P., Wang P.S. *et al.* Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48. — P. 2207.
35. Hakkinen A., Sokka T., Kotaniemi A., Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis // *Ibid.* — 2001. — Vol. 44. — P. 515.
36. Stenstrom C.H. Therapeutic exercise in rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res.* — 1994. — Vol. 7. — P. 190.
37. van den Ende C.H., Vliet Vlieland T.P., Munneke M., Hazes J.M. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. CD000322.
38. de Jong Z., Munneke M., Zwinderman A.H. *et al.* Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48. — P. 2415.
39. van den Ende C.H.M., Vliet Vlieland T.P.M., Munneke M., Hazes J.M.W. Dynamic exercise therapy for treating rheumatoid arthritis // *The Cochrane Library.* — 2004. — Vol. 2.
40. Westby M.D., Wade J.P., Rangno K.K., Berkowitz J. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of an exercise program in women with rheumatoid arthritis taking low dose prednisone // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 1674.
41. Robinson V., Brosseau L., Casimiro L. *et al.* Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. CD002826.

42. *Casimiro L., Brosseau L., Robinson V. et al.* Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis // *Ibid.* — D003787.
43. *Brosseau L., Welch V., Wells G. et al.* Low level laser therapy (classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis // *The Cochrane Library.* — 2004. — Vol. 2.
44. *Robinson V., Brosseau L., Casimiro L. et al.* Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis // *Ibid.*
45. *Steultjens E.M., Dekker J., Bouter L.M. et al.* Occupational therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 47. — P. 672.
46. *Verhagen A.P., Bierma-Zeinstra S.M.A., Cardoso J.R. et al.* Balneotherapy for rheumatoid arthritis // *The Cochrane Library.* — 2004. — Vol. 2.
47. *Steultjens E.M.J., Dekker J., Bouter L.M. et al.* Occupational therapy for rheumatoid arthritis // *Ibid.*
48. *Chalmers A.C., Busby C., Goyert J. et al.* Metatarsalgia and rheumatoid arthritis — a randomized, single blind, sequential trial comparing 2 types of foot orthoses and supportive shoes // *J Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 1643.
49. *Suarez-Almazor M.E., Osiri M., Emery P., Ottawa Methods Group.* Rheumatoid arthritis // *Evidence-Based Rheumatology* / Ed. P. Tugwell *et al.* — *BMJ Dook,* 2004. — P. 243–314.
50. *Breedveld F.C., Kalden J.R.* Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63. — P. 627–633.
51. *O'Dell J.R.* Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 2591–2602.
52. *Management of Early Rheumatoid Arthritis.* A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. www.sing.ac.uk
53. *Quinn M.A., Conaghan P.G., Emery P.* The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? // *Rheumatology (Oxford).* — 2001. — Vol. 40. — P. 1211–1220.
54. *Mottonen T., Hannonen P., Korpela M. et al.* Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying anti-rheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 894–898.
55. *Anderson J.J., Wells G., Verhoeven A.C., Felson D.T.* Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. The importance of disease duration // *Ibid.* — 2000. — Vol. 43. — P. 22–29.
56. *Buckland-Wright J.C., Clarke G.S., Chikanza I.C., Grahame R.* Quantitative microfocal radiography detects changes in erosion area in patients with early rheumatoid arthritis treated with mycristine // *J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 20. — P. 243–247.
57. *Egsmose C., Lund B., Borg G. et al.* Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year follow-up of a prospective double blind placebo controlled study // *Ibid.* — 1995. — Vol. 22. — P. 2208–2213.
58. *Munro R., Hampson R., McEntegart A. et al.* Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study // *Ann. Rheum. Dis.* — 1998. — Vol. 57. — P. 88–93.
59. *Tsakonas E., Fitzgerald A.A., Fitzcharles M.A. et al.* Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow-up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 623–629.
60. *van der Heide A., Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J. et al.* The effectiveness of early treatment with «second-line» antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 124. — P. 699–707.
61. *Lard L.R., Visser H., Speyerl. et al.* Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 111. — P. 446–451.
62. *Nell V.P.K., Machold K.P., Eberl G. et al.* Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-

- rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. – 2004. – Vol. 43. – P. 906–914.
63. *Furst D.E.* Are there differences among nonsteroidal anti-inflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, non-acetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Arthritis Rheum.* – 1994. – Vol. 37. – P. 1–9.
64. *Brooks P.M., Day R.O.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs – differences and similarities // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 1716–1725.
65. *Fitzgerald G.A., Patrono C.* The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // *Ibid.* – 2001. – Vol. 345. – P. 433–442.
66. *Wienecke T., Gotzche P.C.* Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis // *Cochrane Library*. – 2004. – Vol. 2.
67. *Paulus H.E., Di Primeo D., Sharp J.R. et al.* Patient retention and hand-wrist radiograph progression of rheumatoid arthritis during a 3-year prospective study that prohibited DMARD // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31 (in press).
68. *Saag K.G., Oliveri J.I., Patino F. et al.* Measuring quality in arthritis Care; the Arthritis Foundation's quality indicator set for analgetics // *Arthritis Rheum. (Arthritis Care and Res.)*. – 2004. – Vol. 51. – P. 337–349.
69. *Bombardier C.* An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 89. – Suppl. 3D-9D National Institute of Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclooxygenase (COX) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Technology Appraisal Guidance – No. 27. London Government publication, 2001.
70. *Garner S., Fidan O., Frankish R. et al.* Celecoxib for rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – N 4. 0D003831.
71. *Simon L.S., Smolen J.S., Abramson S.B. et al.* Controversies in COX-2 selective inhibition // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 1501–1510.
72. *Hernandes-Diaz S., Garcia Rodriguez L.A.* Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 2093–2099.
73. *Jonson A.G., Nguyen T.V., Day R.O.* Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 121. – P. 289–300.
74. *Gurwitz J.H., Avorn J., Bohn R.L. et al.* Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy // *JAMA*. – 1994. – Vol. 272. – P. 781–786.
75. *Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M. et al.* NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 25. – P. 1108–1112.
76. *Feenstra J., Heerdink E.R., Grobbe D.E., Stricker B.H.* Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study // *Ibid.* – 2002. – Vol. 162. – P. 265–270.
77. *Weir M.R.* Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2002. – Vol. 69. – Supp. 1. – P. SI-53–SI-58.
78. *Whelton A.* Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 – specific NSAIDs and non-NSAID analgetics // *Am. J. Ther.* – 2000. – Vol. 7. – P. 63–74.
79. *Strand V., Hochberg M.C.* The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors // *Arthritis Rheum. (Arthritis Care and Res.)*. – 2002. – Vol. 47. – P. 349–355.
80. *Baigent C., Patrono C.* Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 12–20.
81. *Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G.* Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1888–1899.

82. Rostom A., Wells G., Tugwell P. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review) // The Cochrane Library. — 2002. — Is. 2. Oxford: Update Software.
83. Gotzsche P.C., Johansen H.K. Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis // BMJ. — 1998. — Vol. 316. — P. 811–818.
84. Harris E.D.Jr., Emkey R.D., Nichols J.E., Newbweg A. Low dose prednisolone therapy in rheumatoid arthritis.: a double-blind study // J. Rheumatol. — 1983. — Vol. 19. — P. 1520–1526.
85. Milliom R., Poole P., Kellegren J.H., Jayson M.I. Long-term study management of rheumatoid arthritis // Lancet. — 1984. — Vol. 1. — P. 812–816.
86. Kirwan J.R. Arthritis and Rheumatism Council Low-dose glucocorticoid study group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 142–145.
87. Boers M., Verhoeven A.C., Markusse H.M. et al. Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 309–318.
88. Hansen M., Podenphant J., Florescu A. et al. A randomized trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects // Ann. Rheum. Dis. — 1999. — Vol. 58. — P. 713–718.
89. Paulus H.E., di Primeo D., Sanda M. et al. Progression of radiographic joint erosion during low dose corticosteroid treatment of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 2000. — Vol. 27. — P. 1632–1637.
90. Van Eerdinge A.A., Jacobs J.W.G. et al. Low dose prednisolone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis; clinical efficacy, disease modifying properties and side effects: a randomized double-blind placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 136. — P. 1–12.
91. Capell N.A., Madhok R., Hanter J.A. et al. on behalf of the WOSERACT Group. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomized controlled trial // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — Vol. 63. — P. 797–803.
92. Bae S.-C., Corzillius M., Kuntz K.M., Liang M.H. Cost-effectiveness of low dose corticosteroids versus non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 specific inhibitors in the long-term treatment of rheumatoid arthritis // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42. — P. 46–53.
93. Amin S., LaValley M.P., Simms R.W., Felson D.T. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis. A meta-analytic Approach // Arthritis Rheum. — 1999. — Vol. 42, N 8. — P. 1740–1751.
94. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // Ibid. — 2001. — Vol. 44. — P. 1496.
95. Brown J.P., Josse R.G. for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. Canadian guidelines for osteoporosis // CMAJ. — 2002. — Vol. 167. — Suppl. 10. — S1–S34.
96. Hansen T.M., Kryger P., Elling H. et al. Double blind placebo controlled trial of pulse treatment with methylprednisolone combined with disease modifying drugs in rheumatoid arthritis // BMJ. — 1990. — Vol. 301. — P. 268–270.
97. Liebling M.R., Leib E., McLaughlin K. et al. Pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis. A double-blind cross-over trial // Ann. Intern. Med. — 1981. — Vol. 94. — P. 21–26.
98. Bird H.A. Intra-articular and intralesional therapy // Oxford Textbook of Rheumatology / Eds J.H. Klippel, P.A. Nieppe. — St Louis: Mosby, 1994. — Ch. 16. — P. 16.1–16.6.
99. Fitzgerald O., Hanly J., Callan A. et al. Effects of joint lavage on knee synovitis in rheumatoid arthritis // Br. J. Rheumatol. — 1985. — Vol. 24. — P. 6–10.
100. Chakravarty K., Pharoah P.O.P., Scott D.G.I. A randomized controlled study of post-

- injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis // *Ibid.* — 1994. — Vol. 33. — P. 464–468.
101. *Guipcar Group*. Clinical Practical Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis. — Madrid: Spanish Soc Rheumatol, 2001. — 146 p.
102. *Pincus T., Ferraccioli G., Sokka T. et al.* Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 // *Rheumatology*. — 2002. — Vol. 42. — P. 1346–1356.
103. *Jones G., Halbert J., Crotty M. et al.* The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systemic review of randomized placebo-controlled trials // *Ibid.* — 2003. — Vol. 42. — P. 6–13.
104. *Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea B. et al.* Methotrexate for rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — N 2. CD000957.
105. *Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea B. et al.* Antimalarials for treating rheumatoid arthritis // *The Cochrane Library*. — 2002. — Vol. 2. Oxford.
106. *Weinblatt M.E., Reda D., Henderson W. et al.* Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis. A meta-analysis of 15 randomized trials // *J. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 26. — P. 2123–2130.
107. *Osiri M., Shea B., Robinson V. et al.* Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis // *Ibid.* — 2003. — Vol. 30. — P. 1183–1190.
108. *Wells G., Hagenauer D., Shea B. et al.* Cyclosporin for rheumatoid arthritis // *The Cochrane Library*. — 2000. — Vol. 3. *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol. 3. CD00846.
109. *Suarez-Almazor M.E., Spooner C., Belseck E.* Penicillamine for rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol. 2. CD001460.
110. *Suarez-Almazor M.E., Spooner C., Belseck E.* Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Musculoskeletal Group* // *Ibid.* — 2002. — Is. 3.
111. *Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Schemper B. et al.* Cyclophosphamide for treating Rheumatoid Arthritis (*Cochrane Review*) // *The Cochrane Library*. — 2002. — Is. 2. Oxford: Update Software.
112. *Brumenaugh B., Judd M., Cranney A. et al.* Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (*Cochrane Review*) // *Ibid.* — 2004. — Vol. 2.
113. *Ten Wolde S., Breedveld F.C., Hermans J. et al.* Randomized placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis // *Lancet*. — 1996. — Vol. 347. — P. 347–352.
114. *Van Aken J., Lard L.R., Le Cessie S. et al.* Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63. — P. 274–279.
115. *Verstappen S.M.M., Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J. et al.* Five-year follow-up of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 49. — P. 1797–1807.
116. *Molenaar E.T.H., Voskyl A.E., Dinant H.J. et al.* Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission // *Ibid.* — 2004. — Vol. 50. — P. 36–42.
117. *Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F.* Use of short-term efficacy/toxicity trade off to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of published clinical trials // *Ibid.* — 1992. — Vol. 35. — P. 1117–1125.
118. *Maetzel A., Wong A., Strand V. et al.* Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs // *Rheumatology*. — 2000. — Vol. 39. — P. 975–981.
119. *Grove M.I., Hassell A.B., Hay E.M., Shadforth M.F.* Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice // *Q. J. Med.* — 2001. — Vol. 94. — P. 309–329.

120. *Cappel H., Madhok R., McInnes I.B.*, Practical prescribe guidelines in rheumatoid arthritis. — Lond.; N.Y.: Martin Dunitz, 2003. — 214 p.
121. *Borchers A.T., Keen C.L., Cheema G.S., Gershwin M.E.* The use of methotrexate in rheumatoid arthritis // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 34. — P. 465–483.
122. *Pincus T., Yazici Y., Sokka T. et al.* Methotrexate as the «anchor drug» for the treatment of early arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 21. — Suppl. 31. — P. S179–185.
123. *Chou H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al.* Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 1173–1177.
124. *Krause D., Schleusser B., Herborn C., Rau R.* Response to methotrexate is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 14–21.
125. *Weinblatt M.E., Coblyn J.S., Fox D.A. et al.* Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 312, N 13. — P. 818–822.
126. *Andersen P.A., West S.G., O'Dell J.R. et al.* (1985). Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study // *Ann. Intern. Med.* — 1985. — Vol. 103. — P. 489–496.
127. *Thompson R.N., Watts C., Edelman J. et al.* (1984). A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* — 1984. — Vol. 11. — P. 760–763.
128. *Williams H.J., Willkens R.F., Samuelson C.O. Jr et al.* Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial // *Arthritis Rheum.* — 1985. — Vol. 28. — P. 721–730.
129. *Tugwell P., Bennett K., Gent M.* Methotrexate in rheumatoid arthritis // *Ann. Intern. Med.* — Vol. 107. — P. 358–366.
130. *Haagsma C., van Riel P., de Jong A., van de Putte L.* Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early RA: a randomized controlled double blind 52 week clinical trial // *Br. J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 36. — P. 1082–1088.
131. *Dougados M., Combe B., Cantagrel A. et al.* Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components // *Ann. Rheum. Dis.* — 1999. — Vol. 58. — P. 220–225.
132. *Jeurissen M., Boerbooms A., van de Putte L. et al.* Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34. — P. 961–972.
133. *Weinblatt M.E., Kaplan H., Germain B.F. et al.* Low-dose methotrexate compared with auranofin in adult rheumatoid arthritis. A thirty-six-week, double-blind trial // *Ibid.* — 1990. — Vol. 33. — P. 330–338.
134. *Rau R., Herborn G., Karger T. et al.* A double blind randomized parallel trial of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in early erosive rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1991. — Vol. 18. — P. 328–333.
135. *Strand V., Cohen S., Schiff M. et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared to placebo and methotrexate // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 2542–2550.
136. *Rau R., Herborn G., Menninger H., Sangha O.* Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients // *Rheumatology (Oxford).* — 2002. — Vol. 41. — P. 196–204.
137. *Cohen S., Cannon G.W., Schiff M. et al.* Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1984–1992.
138. *Drosos A.A., Voulgari P.V., Katsaraki A., Zikou A.K.* Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective

- study // *Rheumatol. Int.* – 2000. – Vol. 19. – P. 113–118.
139. *Wegrzyn J., Adeleine P., Miossec P.* Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1232–1234.
140. *Lambert C.M., Sandhu S., Lochead A. et al.* Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional dose of methotrexate. A randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 364–371.
141. *Otiz Z., Shea B., Suarez-Almazor M.E. et al.* The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing metotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of randomized controlled trial // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 36–43.
142. *van Ede A.E., Laan R.F., Rood M.J. et al.* Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis, a forty-eight week, multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1515–1524.
143. *White S.L., Hughes R.A.* Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis; a review // *Rheumatology.* – 2004. – Vol. 43. – P. 267–273.
144. *Munro R., Morrison E., McDonald A.G. et al.* Effect of disease modifying agents I on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – Vol. 56. – P. 374–377.
145. *Canadian Consensus Conference on Hydroxychloroquine* // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 2919–2921.
146. *Dougados M.* Sulfasalazine // *Therapy of Systemic Rheumatic Disorders* / Eds L.B.A. van de Putte *et al.* – N.Y.: Marcel Dekker, 1998. – P. 165.
147. *Bax D.E., Amos R.S.* Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: desensitising the patient with a skin rash // *Ann. Rheum. Dis.* – 1986. – Vol. 45. – P. 139.
148. *Pullar T., Hunter J.A., Capell H.A.* Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: a double blind comparison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate // *Br. Med. J.* – 1983. – Vol. 287. – P. 1102–1104.
149. *Neumann V., Grindulis K., Hubbal S. et al.* Comparison between penicillamine and sulphasalazine in rheumatoid arthritis // *Br. Med. J.* – 1983. – Vol. 287. – P. 1099–1102.
150. *Pinals R., Kaplan S.B., Lawson J.G., Hepburn B.* Sulfasalazine in rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* – 1986. – Vol. 29. – P. 1427–1434.
151. *Williams H.J., Ward J.R., Dahl S.L. et al.* A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis // *Ibid.* – Vol. 31. – P. 702–713.
152. *Nuver-Zwart I.H., van Riel P.L.C.M., van de Putte L.B.A., Gribnau F.W.J.* A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine // *Ann. Rheum. Dis.* – 1989. – Vol. 48. – P. 389–389.
153. *Capell H.A., Marabani M., Madhok R. et al.* Degree and extent of response to sulphasalazine or penicillamine therapy for rheumatoid arthritis: Results from a routine clinical environment over a two year period // *Q. J. Med.* – 1990. – Vol. 75. – P. 335–344.
154. *Australian Multicentre Clinical Trial Group.* Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1672–1677.
155. *Hannonen P., Mottonen T., Hakola M., Oka M. et al.* Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* – 1993. – Vol. 36. – P. 1501–1509.
156. *Porter D., Madhok R., Hunter J.A., Capell H.A.* Prospective trial comparing the use of sulphasalazine and auranofin as second line drugs in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1992. – Vol. 51. – P. 461–464.

157. *Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al.* Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 259–266.
158. *Chou E.H., Scott D.L., Kingsley G.H. et al.* Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduce joint damage: a randomized double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 36. — P. 1501–1509.
159. *Cannon G.W., Holden W.L., Juhaeri J. et al.* Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD: a cohort study of leflunomide compared with other DMARD // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31. — P. 1906–1911.
160. *Empire Rheumatism Council.* Gold therapy in rheumatoid arthritis: final report of a multicentre controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 1961. — Vol. 20. — P. 315–334.
161. *Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association.* A controlled trial of gold salt therapy in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1973. — Vol. 6. — P. 353.
162. *Sigker J.W., Duncan H., Ensign D.C.* Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind study // *Ann. Intern. Med.* — 1974. — Vol. 80. — P. 21.
163. *Pullar T., Hunter J.A., Capell H.A.* Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: a double blind comparison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate // *Br. Med. J.* — 1983. — Vol. 287. — P. 1102–1104.
164. *Ward J.R., Williams H.J., Egger M.I. et al.* Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1983. — Vol. 26. — P. 1303–1313.
165. *Capell H.A., Lewis D., Carey J.* A three year follow up of patients allocated to placebo, or oral or injectable gold therapy for rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1986. — Vol. 45. — P. 705–711.
166. *Williams H.J., Ward J.R., Dahl S.L. et al.* A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1986. — Vol. 31. — P. 702–713.
167. *Suarez-Almazor M.E., Fitzgerald A., Grace M., Russell A.* A randomized controlled trial of parenteral methotrexate compared with sodium aurothiomalate (Myochrysin®) in the treatment of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1986. — Vol. 15. — P. 753–756.
168. *Morassut P., Goldstein R., Cyr M. et al.* Gold sodium thiomalate compared to low dose methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis — a randomized, double blind 26 weeks trial // *Ibid.* — Vol. 16. — P. 302–306.
169. *Rau R., Herborn G., Menniger H., Blechschmidt J.* Comparison of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: 12 month data of a double-blind parallel study of 174 patients // *Br. J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 36. — P. 345–352.
170. *Zeidler H.K., Kvien T.K., Hannonen P. et al.* Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 8 months of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold // *Ibid.* — 1998. — Vol. 37. — P. 874–882.
171. *Menniger H., Herborn G., Sander O. et al.* A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis // *Ibid.* — P. 1060–1068.
172. *Hamilton J., McInnes I.B., Thomson E.A., Porter D. et al.* Comparative study of intramuscular gold and methotrexate in a rheumatoid arthritis population from a socially deprived area // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — Vol. 60. — P. 566–572.
173. *Kvien T.K., Zeidler H.K., Hannonen P.* Long-term efficacy and safety of cyclosporin A versus parental gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiological; progression, Renal function, and arterial hypertension // *Ibid.* — 2002. — Vol. 61. — P. 511–616.
174. *TNF-Alpha Inhibition in the Treatment of Rheumatoid Arthritis / Ed. L.W. Moreland.* P. Emery. — 2003. — 180 p.

175. *Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al.* Updated consensus statement on biological agents, specifically tumor necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 ra), for the treatment of rheumatic disease, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl II); ii2–ii12.
176. *Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. et al.* Infliximab in active early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 149–155.
177. *St Clair E.W., van der Heijde D.M.F.M., Smolen J.S. et al.* Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. A Randomized controlled trial // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 3432–3443.
178. *Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α // *Ibid.* – 1993. – Vol. 36. – P. 1681.
179. *Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al.* Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis // *Lancet.* – 1994. – Vol. 34. – P. 1105–1110.
180. *Kavanaugh A., St Clair E.W., McCune W.J. et al.* Chimeric anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, N 4. – P. 841–850.
181. *Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al.* Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41, N 9. – P. 1552–1563.
182. *Maini R., St Clair E.W., Breedveld F. et al.* Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354, N 9194. – P. 1932–1939.
183. *Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W. et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1594.
184. *Durez P., Nzeussey Toukop A., Lauwerus B.R. et al.* A randomized comparative study of the short-term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1069–1074.
185. *Calabrese L.H., Zein N., Vassilopoulos D.* Safety of anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infection; hepatitis C, hepatitis B and HIV infection // *Ibid.* – Suppl. II. – P. ii8–ii24.
186. *Hyrich K.L., Sikman A.J., Watson K.D., Symmons D.P.M.* Anti-TNF (alpha) therapy in rheumatoid arthritis. An update on safety // *Ibid.*
187. *Emery P., Reginster J.-Y., Appelboom T. et al.* WHO Collaborative Centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* – 2001. – Vol. 40. – P. 699–670.
188. *Khanna D., McMahon M., Furst D.E.* Anti-tumor necrosis factor α therapy and heart failure // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 1040–1050.
189. *Tumiati B., Casoli P., Veneziani M. et al.* High-dose immunoglobulin therapy as an immunomodulatory treatment of rheumatoid arthritis // *Ibid.* – 1992. – Vol. 103. – P. 1126–1133.
190. *Muscat C., Bertotto A., Ercolani R. et al.* Long term treatment of rheumatoid arthritis with high doses of intravenous immunoglobulins; effects on disease activity and serum cytokines // *Ann. Rheum. Dis.* – 1995. – Vol. 54. – P. 382–385.
191. *Maksymowych W.P., Avina-Zubieta A., Luong M. et al.* High dose intravenous immunoglobulin in severe refractory rheumatoid arthritis: no evidence of effectivity // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 657–660.

192. *Kanik K.S., Yarboro C.H., Naparstec Y. et al.* Failure of low dose intravenous immunoglobulin to suppress disease activity in patients with treatment refractory rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39. — P. 1072–1029.
193. *Zerkak D., Dougados M.* Benefit/risk of combination therapy // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 22. — Suppl. 35. — P. S71–76.
194. *Verhoeven A.C., Boers M., Tugwell P.* Combination therapy in rheumatoid arthritis; updated systemic review // *Br. J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 37. — P. 612–619.
195. *Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al.* Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 137–142.
196. *Haagsma G.J., van Riel P., de Rooij D.J. et al.* Combination of methotrexate and sulphasalazine vs methotrexate alone: a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy // *Br. J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 33. — P. 1049–1055.
197. *Dougados M., Combe B., Cantagrel A. et al.* Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled double blind 52-weeks clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single component // *Ann. Rheum. Dis.* — 1999. — Vol. 58. — P. 220–225.
198. *Boers M., Verhoeven A.C., Matkuse H.M. et al.* Randomised comparison of combined step-down prednisolon, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350. — P. 309–318.
199. *Mottonen T., Hannonen P., Leirisalo-Repo M. et al.*, the FIN-RACo trial group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis. a randomized trial // *Ibid.* — 1999. — Vol. 353. — P. 1568–1573.
200. *Korpela M., Laasonen L., Hannonen P. et al.* Retardtion of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 50. — P. 2072–2081.
201. *Puolakka K., Kautinen H., Mottonen T. et al.* Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis // *Ibid.* — P. 55–62.
202. *Proudman S.M., Conaghan P.G., Richardson C. et al.* Treatment of poorly-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulphasalazine alone // *Ibid.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1809–1819.
203. *Calguneri M., Pay S., Caliskaner Z. et al.* Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 699–704.
204. *Kremer J.M., Genovese M.C., Cannon G.W. et al.* Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable dose of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 726–733.
205. *O'Dell J.R., Leff R., Paulsen G. et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulphasalazine, or a combination of three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 1164–1170.
206. *Landewe R.B., Boers M., Verhoeven A.C. et al.* COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long term structural benefit of a brief intervention // *Ibid.* — P. 347–356.
207. *Ferraccioli G.F., Gremese E., Tomietto P. et al.* Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years // *Rheumatology (Oxford).* — 2002. — Vol. 41. — P. 892–898.

208. *Maillefert J.F., Combe B., Goupille P. et al.* Long term structural effects of combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: five year follow up of a prospective double blind controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 764–766.
209. *Marchesoni A., Battafarano N., Arreghini M. et al.* Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone // *Rheumatology (Oxford)*. — 2003. — Vol. 62. — P. 291–296.
210. *Gerards A.H., Landewe R.B., Prins A.P. et al.* Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomized placebo controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 291–296.
211. *Ensmorth S.* Anti-rheumatic medications during pregnancy and lactation (Part 1) // *J. Can. Rheum. Assoc.* — Pt 1, 2.
212. *Jansen N.M., Genta M.S.* The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 610–619.
213. *Pinals R.S.* Drug therapy in Felty's syndrome // *Up To Date.* — 2002. — Vol. 20. — P. 2.
214. *Turesson C., Matterson E.L.* Management of extraarticular disease manifestations in rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 16. — P. 206–211.
215. *Smolen J.S., Sokka T., Pincus T.* A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative supervision // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 21. — Suppl. 31. — S209–S210.
216. *Grigor C., Cappell H., McMacon A.D. et al.* Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364. — P. 263–269.
217. *Brennan P., Harrison B., Barrett E. et al.* A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study // *BMJ.* — 1996. — Vol. 313. — P. 471–476.
218. *Combe B., Dougados M., Goupille P. et al.* Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis (RA): a multiparameter, prospective study // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1736–1743.
219. *Feigenbaum S.L., Masi A.T., Kaplan S.B.* Prognosis in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of newly diagnosed younger adult patients // *Am. J. Med.* — 1979. — Vol. 66. — P. 377–384.
220. *Gough A., Faint J., Salmon M. et al.* Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome // *Arthritis Rheum.* — 1994. — Vol. 37. — P. 1166–1170.
221. *Matanen T., Paimela L., Leirisalo-Repo M. et al.* Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with «sawtooth» strategy // *Ann. Rheum. Dis.* — 1998. — Vol. 57. — P. 533–539.
222. *van der Heide A., Remme C.A., Hofman D.M. et al.* Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1995. — Vol. 38. — P. 1466–1474.
223. *van der Heijde D.M.F.M., van Riel P.L.C.M., van Leeuwen M.A. et al.* Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients // *Br. J. Rheumatol.* — 1992. — Vol. 31. — P. 519–525.
224. *van der Horst-Bruinsma I.E., Speyer I., Visser H. et al.* Diagnosis and course of early onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care // *Ibid.* — 1998. — Vol. 37. — P. 1084–1088.
225. *van Leeuwen M.A., Westra J., van Riel P.L.C.M. et al.* IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? //

- Scand. J. Rheumatol. — 1995. — Vol. 24. — P. 146–153.
226. *van Zeben D., Hazes J.M., Zwinderman A.H. et al.* Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow-up study // *J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 20. — P. 1288–1296.
227. *Bukhari M., Lunt M., Harrison B.J. et al.* Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis. Results from Norfolk Arthritis Register Study, a large cohort // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 906–912.
228. *Rosandich P.A., Kelley J.T., Conn D.L.* Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 16. — P. 192–198.
229. *Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al.* American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1993. — Vol. 36. — P. 729–740.
230. *Fries J.F., Spitz P.W., Young D.Y.* The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire, Disability Pain Scale // *J. Rheumatol.* — 1982. — Vol. 9. — P. 789–793.
231. *Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al.* A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice // *Rheumatology.* — 2003. — Vol. 42. — P. 144–257.
232. *Pinals R.S., Masi A.T., Larsen R.A.,* and the Subcommittee for Criteria of Remission in Rheumatoid Arthritis of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1981. — Vol. 24. — P. 1308–1315.
233. *Fransen J., Stucki G., van Riel P.L.C.M.* Rheumatoid arthritis measures // *Arthritis Rheum (Arthritis Care and Res.)* — 2003. — Vol. 49. — S214–S224.
234. *Fransen J., Creemers C.W., van Riel P.L.C.M.* Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria // *Rheumatology.* — 2004. — P. 1–4.
235. *Pincus T., Callahan L.F., Sale W.G. et al.* Severe functional decline, work disability. And increased mortality in 75 rheumatoid arthritis patients studied over 9 years // *Arthritis Rheum.* — 1984. — Vol. 27. — P. 864–872.
236. *Pincus T., Brooks R.H., Callahan L.E.* Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 120. — P. 26–34.
237. *Pincus T., Callahan L.F.* What is the natural history of rheumatoid arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 1993. — Vol. 1. — P. 123.
238. *Wolfe F., Pincus T., O'Dell J.* Evaluation and documentation of rheumatoid arthritis disease status in the clinic: which variables best predict change in therapy // *J. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 28. — P. 1712–1717.
239. *Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 1303–1307.
240. *Wolfe F., Preundlich B., Straus W.L.* Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 30. — P. 36–40.
241. *Watson D.J., Rhodes T., Guess H.A.* All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK general practice research database // *Ibid.* — P. 1196–1202.
242. *Fischer L.M., Schlienger R.G., Matter C. et al.* Effects of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 198–200.
243. *Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al.* Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based controlled study // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 402–411.

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ (БОЛЕЗНЬ БЕХТЕРЕВА)

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое системное воспалительное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника.

АС относится к группе серонегативных спондилоартритов, куда включены также реактивные артриты, псориатический артрит, спондилоартриты при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, а также недифференцированные спондилоартриты. Этим заболеваниям свойственны следующие общие черты: несимметричный олигоартрит преимущественно нижних конечностей, энтезиты, сакроилит и поражение других отделов позвоночника, а также передний увеит, аортит, наследственная предрасположенность, частое наличие HLA-B27 и отсутствие РФ в сыворотке крови.

МКБ-10: M08.1 Юношеский анкилозирующий спондилит; **M45** Анкилозирующий спондилит; **M48.1** Анкилозирующий гиперостоз Форестье.

Аббревиатура. АС – анкилозирующий спондилит.

Эпидемиология. Распространённость АС широко варьирует², что зависит (в основном) от частоты экспрессии HLA-B27, и составляет (среди взрослых) от 0,15 до 1,4%. Распространённость АС в отдельных городах России (по данным эпидемиологического исследования, проведённого в 1988 г.) от 0,01 до 0,09%. Заболевание возникает чаще в подростковом или молодом возрасте, крайне редко после 45 лет. Мужчины заболевают в 3 раза чаще, чем женщины.

Профилактика^{С1}. Первичная профилактика АС не разработана. Возможно меду-генетическое консультирование для определения риска развития АС у ребёнка, рождающегося у родителей с заболеванием.

Скрининг^{С1} в настоящее время не рекомендуется, хотя и проводится для выявления лиц, предрасположенных к развитию АС. Может быть целесообразен в целях ранней диагностики АС у лиц молодого возраст (<40 лет) с хроническими болями, ограничением подвижности и скованностью в нижней части спины, у которых имеются факторы риска развития АС ♦ перенесших острый односторонний передний увеит ♦ имеющих родственников первой степени родства, страдающих спондилоартропатиями.

Классификация. Выделяют идиопатический АС (в том числе ювенильный идиопатический АС), АС как одно из проявлений спондилоартритов (псориатического артрита, реактивного артрита), а также АС, ассоциированный с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона.

ДИАГНОСТИКА

ВАРИАНТЫ НАЧАЛА

- Постепенно нарастающая по интенсивности боль и скованность с нечёткой локализацией в нижней части спины, ягодицах или грудной клетке, обычно односторонние и периодические, иногда острые, усиливаются при кашле, резких поворотах туловища, наклонах. Отличительная особенность болей и скованности – их воспалительный характер (т.е. усиление в покое, в ночное время и ранние утренние часы, а также уменьшение при физической нагрузке).
- Ощущение скованности и болей в мышцах и в местах прикрепления связок.
- «Корешковые» боли, но без неврологических нарушений, характерных для радикулита.
- Очень редко (в первую очередь у детей) заболевание начинается с периферического моноолигоартрита коленных суставов или с энтезитов (ахиллодиния,

подошвенный фасцит) с характерными болями в пятках при ходьбе.

- Иногда (особенно при ювенильном спондилоартрите) превалирует двухстороннее поражение плечевых и тазобедренных, реже грудино-ключичных суставов.
- Иногда заболевание начинается с острого переднего увеита, а типичное поражение суставов присоединяется через несколько месяцев или лет.

ПОРАЖЕНИЕ ПОЗВОНОЧНИКА

- Наиболее постоянными клиническими признаками являются боли в нижней части спины (поясничная область, область крестца, таза) воспалительного характера, скованность (уменьшается при движении) и нарушения функции позвоночника (во всех направлениях); иногда могут преобладать боли в области крестца и ягодиц (сакроилиит), иррадиирующие в поясницу и проксимальные отделы бёдер.
- Типичен восходящий характер поражения позвоночника. Скорость распространения болей и ограничений движений на грудной и шейный отделы различна. В большинстве случаев это происходит медленно, в течение нескольких лет.
- Со временем формируются стойкие ограничения движений во всех отделах позвоночника и, что особенно неблагоприятно, кифотические (сгибательные) деформации грудного («поза просящего») и шейного отдела.
- Неврологические симптомы нехарактерны; иногда, как правило, на поздних стадиях заболевания могут развиваться признаки шейной миелопатии вследствие атланта-аксиального подвывиха или проявления, характерные для синдрома конского хвоста.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СУСТАВОВ

- Наиболее постоянно, но клинически малозаметно поражаются суставы осевого скелета: крестцово-подвздошное

сочленение (практически у всех больных), суставы грудины, лонное сочленение, а также грудино-рёберные, грудино-ключичные и рёберно-позвоночные суставы.

- Реже, преимущественно у детей и подростков, отмечается артрит суставов конечностей.
- Особенности поражения суставов при АС такие же, как при всех спондилоартритах:
 - ♦ преимущественное вовлечение крупных и средних суставов нижних конечностей (тазобедренные, коленные и голеностопные);
 - ♦ моно- и олигоартрит;
 - ♦ возможен артрит отдельных суставов пальцев стоп;
 - ♦ среди других суставов относительно часто поражаются височно-нижнечелюстные суставы.
- Артрит чаще кратковременен, но может быть стойким, плохо поддаваться терапии и составлять главную проблему заболевания.

ПОРАЖЕНИЕ ЭНТЕЗИСОВ

- Характерно воспаление энтезисов (энтезит) различной локализации, что проявляется болями в покое и при движениях, а иногда (в случае наиболее типичного поражения ахиллова сухожилия) и припухлостью.
- Чаще других поражаются энтезисы в области позвоночника, пяток (места прикреплений пяточного сухожилия и подошвенного апоневроза) и больших вертелов бедренных костей.

СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Конституциональные проявления (субфебрилитет, лимфаденопатия, сниженные массы тела, общая слабость) развиваются редко, обычно у детей.
- Наиболее частым системным проявлением является острый передний увеит (иридоциклит), как правило, односторонний, рецидивирующий, проявляется болями, фотофобией, нарушениями зрения, иногда предшествует поражению суставов.

74 ♦ Ревматология ♦ Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева)

- Аортит (поражение восходящей аорты, преимущественно её корня), поражение створок аортального клапана (с развитием его недостаточности), мембранозной части межжелудочковой перегородки (с нарушениями атрио-вентрикулярной и внутривентрикулярной проводимости) и основания передней митральной створки (с развитием небольшой недостаточности митрального клапана). Значительно чаще выявляются клинически бессимптомные эхокардиографические изменения: утолщение в виде гребня в основании передней митральной створки, расширение и утолщение корня аорты и утолщение створок аортального клапана
- Фиброз верхушек лёгких и поражение почек (IgA-нефропатия).
- Амилоидоз с преимущественным поражением почек и кишечника (как правило, через много лет после начала болезни).

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В СТАЦИОНАРЕ

- Для оценки функции суставов — индекс BASFI.
- Для оценки интенсивности боли (в спине в течение последней недели, в ночное время, в периферических суставах в течение последней недели) — ВАШ.
- Для оценки подвижности позвоночника — экскурсии грудной клетки, модифицированный тест Шобера.
- Общая оценка состояния по мнению пациента — ВАШ в течение последней недели.
- Скованность — длительность утренней скованности, скованность в спине в течение последней недели.
- Поражение периферических суставов и энтезисов — число припухших суставов (счёт 44 суставов), валидированный индекс энтезита.
- Недомогание — ВАШ.
- СОЭ.
- СРБ.
- Определение HLA-B27.

- Биохимическое исследование крови, анализ кала на скрытую кровь — необходимы для оценки безопасности терапии.
- Исследование синовиальной жидкости (при необходимости).
- АНФ и РФ (при необходимости).

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

- Специфические лабораторные показатели отсутствуют³.
- Нередко отмечают увеличение СОЭ, СРБ и уровня IgA в крови, анемию и тромбоцитоз (не имеют существенного значения для оценки степени активности болезни, за исключением СРБ).
- РФ и АНФ не обнаруживаются.
- HLA-B27 экспрессируется у 90–95% пациентов; вследствие относительно высокой частоты экспрессии этого гена у здоровых лиц (в России — около 10%) самостоятельного диагностического значения определение этого «маркера» не имеет; его определение может иметь определённое значение для ранней диагностики АС у молодых мужчин, у которых имеются определённые клинические предпосылки подозревать это заболевание (например, характерные боли в позвоночнике, семейный анамнез), но явные рентгенологические признаки сакроилита отсутствуют⁴; поскольку носительство HLA-B27 коррелирует с более тяжёлым течением заболевания, его выявление может быть полезным для прогнозирования течения заболевания.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- **Рентгенография суставов**^{5,6}
- Поскольку первые изменения всегда формируются в области крестцово-подвздошных сочленений, в случае подозрения на АС в обязательном порядке выполняется рентгенограмма таза в переднезадней проекции, захватывающая все кости таза и тазобедренные суставы.

- Ранний признак сакроилиита — сочетание участков расширения суставной щели и распространённого субхондрального остеоэсклероза, как со стороны крестца, так и подвздошной кости; очаговое, а затем полное анкилозирование крестцово-подвздошных сочленений, а также сужение щелей этих суставов являются поздними признаками сакроилиита.
- В первые годы сакроилиит может быть односторонним и несимметричным, но в дальнейшем обычно отмечаются двухсторонние и симметричные изменения.
- Изменения в позвоночнике обычно выявляются спустя несколько месяцев или лет от начала болезни:
 - ♦ на относительно ранних стадиях у ряда больных могут быть обнаружены признаки переднего спондилита в поясничном отделе: деструкция в области передних углов тел позвонков, приводящая к сглаживанию или исчезновению вогнутого в норме бокового контура, неровность этого контура, участки остеоэсклероза;
 - ♦ к числу поздних изменений относят синдесмофиты: линейные зоны оссификации наружных частей фиброзных дисков, обычно не выходящие за контур тел позвонков (первые синдесмофиты обычно появляются на границе поясничного и грудного отделов), окостенение межостистых и жёлтых связок, а также анкилоз дугоотростчатых суставов с оссификацией их капсул;
 - ♦ распространённая оссификация указанных структур создаёт картину «бамбуковой палки»;
 - ♦ могут также возникать очаговые или распространённые изменения в области контакта межпозвоночного хряща и тела позвонка (спондилодисцит), изменения суставов между рёбрами и позвонками, остеопороз.
- **Магнитно-резонансная томография с «контрастированием» гадолинием**⁷

используется для диагностики сакроилиита и поражения позвоночника на ранних стадиях, а также в детском и подростковом возрасте.

- **Рентгеновская компьютерная томография**⁷ показана у пациентов с относительно большой давностью клинических проявлений при отсутствии достоверных признаков сакроилиита.
- **Ультрасонография** — чувствительный метод выявления энтезопатии⁸.
- **Костная денситометрия** применяется для ранней диагностики остеопороза^{9–11}.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Для установления диагноза АС применяются модифицированные Нью-Йоркские критерии^{12,13} и классификационные критерии, предложенные Европейской группой по изучению спондилоартритов.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НЬЮ-ЙОРКСКИЕ КРИТЕРИИ

• Клинические признаки

1. Боли в нижней части спины, длящиеся не менее 3 мес, уменьшающиеся после физических упражнений и стихающие в покое.
2. Ограничения движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскости.
3. Уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с нормальными значениями (для пола и возраста).

• Рентгенологические признаки

1. Двухсторонний сакроилиит (стадии 2–4).
2. Односторонний сакроилиит (стадии 3–4).

Примечание. К стадии 1 сакроилиита относят подозрения на наличие изменений, ко 2-й — наличие эрозий и склероза, ко 3-й — наличие эрозий, склероза и частичного анкилоза, ко 4-й — полный анкилоз.

- ♦ Диагноз считается достоверным при наличии одного рентгенологического

признака в сочетании с любым клиническим.

- ♦ Чувствительность критериев составляет 83%, специфичность — 98%.
- ♦ Указанные критерии, основанные на клинико-рентгенологических признаках, не позволяют установить диагноз АС в ранние сроки, так как достоверные изменения крестцово-подвздошных суставов выявляются, как правило, только через много месяцев после начала заболевания¹⁴.

На ранних стадиях АС, особенно если на первый план в клинической картине выходит поражение суставов, бывает необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями суставов. С этой целью могут быть использованы классификационные критерии спондилоартритов, предложенные Европейской группой по изучению спондилоартритов^{В15}.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ СПОНДИЛОАРТРИТОВ ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ

• Большие критерии

- ♦ Боль в позвоночнике воспалительного характера.
- ♦ Синозит (наличие в прошлом или в настоящее время несимметричного артрита или артрита преимущественно суставов нижних конечностей).

• Малые критерии

- ♦ Семейные случаи заболевания (наличие у родственников первой или второй степени родства одного из следующих заболеваний: анкилозирующий спондилит, псориаз, реактивный артрит, острый увеит, неспецифический язвенный колит или болезнь Крона).
- ♦ Псориаз (наличие в прошлом или в настоящее время псориаза, диагноз которого установлен врачом).
- ♦ Воспалительные заболевания кишечника (наличие в прошлом или в настоящее время болезни Крона или неспецифического язвенного колита,

диагноз которых установлен врачом и подтвержден при рентгенологическом или эндоскопическом исследовании).

- ♦ Перемещающаяся боль в ягодичных областях (наличие в прошлом или в настоящее время альтернирующих болей в ягодичных областях).
- ♦ Энтезопатии (наличие в прошлом или в настоящее время боли или болезненности в области прикрепления ахиллового сухожилия или подошвенного апоневроза).
- ♦ Острая диарея (эпизод диареи в течение 1 мес до развития артрита).
- ♦ Уретрит (негонококковый уретрит или цервицит в течение 1 мес до развития артрита).
- ♦ Сакроилиит (двухсторонний — при наличии 2–4-й стадий, односторонний — при наличии 3–4-й стадий).

Заболевание может быть классифицировано как спондилоартрит при наличии любого большого и хотя бы одного малого критерия. Чувствительность и специфичность этих критериев составляет 87%.

АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ^{С16}

Алгоритм ранней диагностики применяются при целенаправленном обследовании пациентов молодого возраста, у которых отмечаются боли в нижней части спины воспалительного ритма.

- Воспалительный характер болей устанавливается в том случае, если имеются любые 4 из 5 следующих признаков:
 - ♦ возраст начала болей менее 45 лет,
 - ♦ постепенное начало болевых ощущений,
 - ♦ длительность болей не менее 3 мес,
 - ♦ наличие утренней скованности,
 - ♦ уменьшение болей после упражнений.

Наличие любых 4 из этих 5 признаков позволяет заподозрить воспалительный характер заболевания позвоночника.

• Расспрос и обследование в отношении признаков, характерных для спондилоартритов (в том числе в анамнезе):

- ♦ боли в пятках (энтезит),
- ♦ дактилит (воспаление сухожилий пальца стопы или кисти с диффузным отёком и гиперемией, «палец в виде сосиски»),
- ♦ увеит,
- ♦ случаи спондилоартритов в семье,
- ♦ перемежающиеся боли в ягодицах,
- ♦ псориаз,
- ♦ асимметричный артрит преимущественно нижних конечностей.

При обнаружении у пациента с воспалительными болями в спине по крайней мере 3 из этих признаков, вероятность АС составляет 80–95%. Если же находят только 1–2 признака, вероятность АС меньше (35–70%), в связи с чем целесообразно определение HLA-B27.

- ♦ При обнаружении HLA-B27 диагноз АС можно считать обоснованным (вероятность около 90%), а при отсутствии HLA-B27 — маловероятным.
- ♦ При отсутствии клинических признаков спондилоартритов у пациентов с воспалительными болями в спине также показано исследование HLA-B27; отрицательный результат позволяет отвергнуть предположение об АС.
- ♦ Выявление HLA B27 (вероятность АС в этом случае составляет 59%) указывает на целесообразность проведения МРТ крестцово-подвздошных сочленений. Обнаружение признаков сакроилита с помощью этого метода увеличивает вероятность АС до 80–95%, а их отсутствие резко снижает (до менее 15%) такую вероятность.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ И ТЯЖЕСТИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА^{817–19}

Индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Опросник для определения индекса

BASDAI состоит из 6 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно. Для ответа на каждый вопрос предлагается 10-сантиметровая визуальная аналоговая шкала (левая крайняя точка соответствует отсутствию данного признака, правая крайняя точка соответствует крайней степени выраженности признака; для последнего вопроса о длительности скованности — 2 ч и более). Пациент должен ответить на каждый из приведённых ниже вопросов, выразив свой ответ чёрточкой, пересекающей 10-сантиметровую линию в избранном им месте.

1. Как бы Вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю?
 2. Как бы Вы расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю?
 3. Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю?
 4. Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них (за последнюю неделю)?
 5. Как бы Вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после просыпания (за последнюю неделю)?
 6. Как долго длится утренняя скованность, возникающая после просыпания (за последнюю неделю)?
- Врач с помощью линейки измеряет длину отмеченных отрезков линий, вычисляет сумму и среднюю величину. Величина индекса BASDAI, превышающая 4, свидетельствует о высокой активности заболевания.
 - Индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) содержит 10 аналоговых шкал, связанных с оценкой повседневной активности.
 - Индекс DFI (Dougados Functional Index) состоит из 20 ответов на вопросы, касающиеся повседневной активности.

- Исследование индексов в динамике имеет значение для оценки эффективности лечения АС²⁰.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- АС необходимо отличать от мышечно-скелетных болей в нижней части спины невоспалительного генеза. Дифференциально-диагностическое значение придаётся ритму болевых ощущений, утренней скованности, особенности ограничений движений в позвоночнике. При невоспалительном поражении позвоночника боли обычно усиливаются от движений, утренняя скованность отсутствует либо кратковременна, движения ограничиваются чаще только в одной плоскости. Существенное значение имеют также рентгенологическая картина крестцово-подвздошных суставов и величина СОЭ и СРБ, данные неврологического обследования (при АС изменений обычно не находят), а в ряде случаев также результаты КТ позвоночника.
- У детей и подростков АС может имитировать болезнь Шейермана—Мау (юношеский кифоз) или другие врождённые аномалии позвоночника, отличающиеся характерными рентгенологическими изменениями. Нужно принимать во внимание, что при ювенильном АС поражение позвоночного столба до 15–16-летнего возраста наблюдается редко.
- Иногда АС приходится ограничивать от инфекционного спондилита и спондилодисцита. Основное значение в этих случаях имеют томографические исследования позвоночника (выявление «натёчников» в окологрузовых мягких тканях), поиск туберкулёза и других бактериальных инфекций.
- АС могут напоминать отдельные клинические и рентгенологические проявления болезни Педжета (деформирующий остеоит), болезни Форестье (идиопатический диффузный гиперостоз скелета), гипопаратиреоза, аксиальной остеопороза, флюороза, врождённого или приобретённого кифоско-

лиоза, пирофосфатной артропатии, охроноза, конденсирующего иллиита. Во всех этих случаях не отмечается указанных выше критериев диагноза АС, а рентгенологические изменения, как правило, лишь напоминают, но не идентичны изменениям, наблюдающимся при АС.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ^{С1}

- Инструктор по лечебной физкультуре.
- Окулист — развитие увеита.
- Кардиолог — развитие недостаточности аортального клапана или нарушений атриовентрикулярной проводимости.
- Ортопед — значительное нарушение функции тазобедренных суставов, выраженный кифоз.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ^{С1}

- Подтверждение диагноза и оценка прогноза.
- Подбор терапии.
- Некупирующееся в амбулаторных условиях обострение АС.
- Развитие осложнений.
- Хирургическое лечение.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели терапии

- Уменьшение выраженности боли в позвоночнике, периферических суставах и энтезисах, поддержание подвижности позвоночника.
- Купирование увеита.
- Возможность замедления прогрессирования болезни не доказана.

Общие рекомендации

- Мультидисциплинарный подход, основанный на использовании нефармакологических и фармакологических методов.
- Информирование больных о характере заболевания, побочных эффектах применяемых ЛС^{22,23}.
- Избегать факторов, которые могут провоцировать обострение или прог-

рессирование заболевания^{С1} ♦ рациональная организация рабочего места, сиденья в автомобиле (поддержание правильной осанки) и устройства постели (жёсткое основание и подушка небольших размеров) ♦ избегать тяжелой физической нагрузки на суставы ♦ не применять ортезы, корсеты и другие приспособления (неэффективны при АС) ♦ отказ от курения (модифицируемый фактор риска неблагоприятного функционального исхода)²⁴ ♦ проведение ежегодной вакцинации от гриппа.

Немедикаментозное лечение

- Ежедневное выполнение пациентом специальных физических упражнений. Один или два раза в день в течение 30 мин должны проводиться дыхательная гимнастика и упражнения, направленные на поддержание достаточной амплитуды движений позвоночника (с акцентом на разгибательные движения), крупных суставов, а также на укрепление мышц спины^{25,26}.
- При небольшой активности АС показан регулярный массаж мышц спины и бальнеотерапия^{27–29}.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Простые анальгетики, как правило, неэффективны.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Назначают с целью уменьшения болей и скованности в позвоночнике всем пациентам³⁰.
- Эффективность доказана в плацебо-контролируемых исследованиях^{31,32}.
- Традиционно наиболее эффективными считаются индометацин и диклофенак, хотя в сравнительных контролируемых исследованиях их преимущества в анальгетическом отношении над другими НПВП не установлены.
- В начале лечения обычно применяется максимальная суточная доза каждого препарата.

- Рекомендуется распределять приём НПВП в течение суток с учётом индивидуальных особенностей ритма болей и скованности пациента. Нередко требуется отдельный приём препарата на ночь.
- Противоболевой эффект реализуется в течение 1–2 нед; для оценки переносимости избранного препарата требуется около 1 мес.
- В случае эффективности и хорошей переносимости НПВП применяют длительно.
- Длительность приёма НПВП у каждого пациента определяется индивидуально. В случае стойкого уменьшения болей со стороны позвоночника возможны уменьшение дозы и отмена НПВП (если болевой синдром не усиливается). Развивающееся обострение является показанием для возобновления этой терапии.
- При недостаточной эффективности избранного препарата (в полной дозе) показан переход на другой препарат из этой же группы.
- В случае плохой переносимости или наличия факторов риска поражения ЖКТ целесообразно назначение препаратов из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам), хотя в проведённых контролируемых исследованиях при АС преимущество в этом отношении данных препаратов (по сравнению с «обычными» НПВП) установлены не были³³.
- Предварительные результаты свидетельствуют о том, что постоянный длительный приём НПВП (целекоксиб) замедляет прогрессирование поражения позвоночника при АС в большей степени, чем при назначении НПВП «по требованию»³³.

Антидепрессанты. По данным плацебо-контролируемого исследования, назначение амитриптилина (30 мг) способствует нормализации сна³⁴.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- Локальное введение ГК используют при периферическом артрите и энтезитах, а также в область крестцово-подвздошных сочленений^{35–38}.

- Системное применение ГК считают неэффективным (в отношении симптомов поражения позвоночника и артрита периферических суставов). Их кратковременное применение может быть показано только в случае таких системных проявлений АС, как высокая лихорадка и увеит (при отсутствии эффекта местной терапии) или при IgA-нефропатии.
- У больных с высокой активностью АС, выраженными болями в позвоночнике, плохо «отвечающими» на НПВП, может быть получен быстрый и выраженный эффект на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном (в/в введение 1000 мг в течение 3 последовательных дней). Переносимость этого метода лечения удовлетворительная, серьезные побочные действия редки. Однако, как правило, эффект неустойчив, его длительность редко превышает 4 нед.
- При развитии острого переднего увеита должно проводиться безотлагательное местное лечение ГК средствами, расширяющими зрачок (под контролем окулиста).

СУЛЬФАСАЛАЗИН

- Показан при недостаточной эффективности симптоматической терапии и стойком сохранении высокой активности заболевания (особенно при наличии упорного воспаления периферических суставов и энтезисов)^{A39-41}. По данным мета-анализа 5 двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, сульфасалазин достоверно превосходит плацебо по влиянию на такие показатели, как боль, скованность, общее самочувствие, величина СОЭ и IgA, но не оказывает существенного влияния на функцию позвоночника^{A39}.
- Применяют в суточной дозе 2–3 г в течение не менее 3–4 мес, при наличии эффекта лечение продолжают (в той же суточной дозе) длительно.
- Эффективен в отношении часто рецидивирующего увеита у больных спондилоартритами⁴².

- Производные 5-аминосалициловой кислоты менее эффективны, чем сульфасалазин^{43,44}.

МЕТОТРЕКСАТ. Данные противоречивы^{C45}; подавляет симптомы периферического артрита, но не влияет на поражение позвоночника.

ПАМИДРОНОВАЯ КИСЛОТА. Эффективность доказана в плацебо-контролируемых исследованиях^{46,47}.

ИНФЛИКСИМАБ

- Эффективность доказана в нескольких открытых⁴⁸⁻⁵⁷ и рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях^{58,59} у пациентов с тяжёлым течением заболевания и высокой активностью, несмотря на применение НПВП, ГК, а в некоторых случаях также метотрексата и сульфасалазина.
- Применяется в дозе 5 мг/кг, реже 3 мг/кг по стандартной схеме.
- У подавляющего большинства пациентов наблюдался очень быстрый клинический эффект (часто уже на следующий день после первой инфузии), который сохранялся по крайней мере в течение года на фоне поддерживающей терапии.
- Отмечено достоверное уменьшение болей в спине, недомогания, утренней скованности, исчезновение артрита периферических суставов, снижение острофазовых показателей и улучшение параметров, отражающих качество жизни.
- В целом лечение оказалось эффективным примерно в 80% случаев, особенно у пациентов с выраженным увеличением острофазовых показателей (СОЭ и СРБ).
- Примерно у половины пациентов удалось достигнуть стойкой ремиссии.
- «Ответ» на инфузии инфликсимаба был хуже при большей длительности заболевания и тяжёлом поражении позвоночника.
- Позволяет контролировать поражение связок (энтезит)^{C60,61} и офтальмологические проявления (передний увеит)^{C62-65}.

- Рекомендации по применению инфликсимаба при спондилоартропатиях⁶⁶:
 - ♦ Достоверный диагноз АС по Нью-Йоркским критериям «определённого» АС.
 - ♦ Активность заболевания >4 нед, индекс BASDAI >4 или мнение ревматолога о необходимости назначения инфликсимаба.
 - ♦ Неэффективность лечения:
 - ♦ все пациенты должны получить лечение по крайней мере 2 НПВП: >3 мес в максимально рекомендуемых дозах при отсутствии противопоказаний или <3 мес, если лечение прекращено из-за непереносимости, токсичности или противопоказаний;
 - ♦ пациенты с периферическим артритом (не отвечающие на внутрисуставное введение ГК) должны получать лечение НПВП в адекватных дозах или сульфасалазином (не менее 4 мес в дозе 3 г или максимально переносимой дозе; допускается лечение <4 мес, если лечение прервано из-за непереносимости);
 - ♦ пациенты с энтезитом должны получить по крайней мере 2 инъекции ГК при отсутствии противопоказаний.
 - ♦ Критерии ответа: BASDAI: 50% — сравнительное или абсолютное на 2 пункта (по 10-балльной шкале).
 - ♦ Период оценки: между 6 и 12 нед.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Протезирование тазобедренного сустава показано при наличии тяжёлых, стойких болей или выраженного нарушения функции сустава.
- Эффективность лечения высока⁶⁷, низкая потребность в ревизии⁶⁸.
- Учитывая риск гетеротопической ossификации, рекомендуется терапия НПВП в день операции⁶⁹.

ПРОГНОЗ

- АС — хроническое заболевание, течение которого плохо поддаётся прогнозированию. Прогностически неблагоприят-

- ными факторами при спондилоартропатиях считаются следующие⁷⁰ ♦ поражение тазобедренного сустава ♦ «сосискообразное» поражение пальцев ♦ низкая эффективность НПВП ♦ СОЭ более 30 мм/ч ♦ ограничение подвижности в позвоночнике ♦ олигоартрит ♦ начало заболевания в возрасте <16 лет.
- При отсутствии вышеперечисленных факторов вероятен благоприятный исход (чувствительность 92,5%, специфичность 78%); при поражении тазобедренного сустава или наличии 3 факторов более вероятен неблагоприятный исход (чувствительность 50%, специфичность 97,5%).
- Смертность при АС в 1,5 раза выше, чем в популяции⁷¹. Основными причинами смерти являются сердечно-сосудистая патология и амилоидоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan M.A. Ankylosing spondylitis // Clinical Guidance from ACP. — 2004-02-09.
2. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States // Arthritis Rheum. — 1998. — Vol. 41. — P. 778.
3. Spoorenberg A., van der Heijde D., de Klerk E. et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. — 1999. — Vol. 26. — P. 980.
4. Baron M., Zendel I. HLA-B27 testing in AS: An analysis of the pre-testing assumptions // Ibid. — 1989. — Vol. 16. — P. 631.
5. Spoorenberg A., de Vlam K., van der Heijde D. et al. Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: Reliability and sensitivity to change over one year // Ibid. — 1999. — Vol. 26. — P. 997.
6. Calin A., MacKay K., Santos H., Brophy S. A new dimension to outcome: Application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index // Ibid. — P. 988.
7. Braun J., van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis // Best

- Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2002. – Vol. 16. – P. 573.
8. *Balint P.V., Kane D., Wilson H. et al.* Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 905.
9. *Gratacos J., Collado A., Pons F. et al.* Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – P. 2319.
10. *Dos Santos F.P., Constantin A., Laroche M. et al.* Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 547.
11. *El Maghraoui A., Borderie D., Cherruau B. et al.* Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis // *Ibid.* – 1999. – Vol. 26. – P. 2205.
12. *van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A.* Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* – 1984. – Vol. 27. – P. 361.
13. *Gran J.T., Husby G.* The epidemiology of ankylosing spondylitis // *Semin. Arthritis Rheum.* – 1993. – Vol. 22. – P. 319.
14. *Mau W., Zeidler H., May R. et al.* Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: Results of a 10-year follow-up // *J. Rheumatol.* – 1988. – Vol. 15. – P. 1109.
15. *Dougados M., van der Linden S., Juhlin R. et al.* The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy // *Arthritis Rheum.* – 1991. – Vol. 34. – P. 1218–1227.
16. *Yu D.T., Wiesenhuber C.W.* Clinical manifestations and diagnosis of ankylosing spondylitis // *Up To Date.* – 2004. – Vol. 12.2.
17. *Spoorenberg A., van der Heijde D., de Klerk E. et al.* A comparative study of the usefulness of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index and the Dougados Functional Index in the assessment of ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 961.
18. *Ruof J., Sangha O., Stucki G.* Comparative responsiveness of 3 functional indices in ankylosing spondylitis // *Ibid.* – P. 1959.
19. *ArthResTher* <<http://www/spondylitis.org>>
20. *Anderson J.J., Baron G., van der Heijde D. et al.* Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1876.
21. *Boyer G.S., Templon D.W., Bowler A. et al.* A comparison of patients with spondyloarthropathy seen in clinics with those identified in a community wide epidemiologic study. Has the classes case misled us? // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 2111–2117.
22. *Lorig K.R., Mazonson P.D., Holman H.R.* Evidence suggesting that health education for self-management in patients with chronic arthritis has sustained health benefits while reducing health care cost // *Arthritis Rheum.* – 1993. – Vol. 36. – P. 439–446.
23. *Pal B.* What counseling do patients with ankylosing spondylitis receive? Results of a questionnaire survey // *Clin. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 17. – P. 306–308.
24. *Doran M.F., Brophy S., Mackay K. et al.* Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 316.
25. *Bulstrode S.J., Barefoot J., Harrison R.A., Clarke A.K.* The role of passive stretching in the treatment of ankylosing spondylitis // *Br. J. Rheumatol.* – 1987. – Vol. 26. – P. 40–42.
26. *Kraag G., Strokes B., Groh J. et al.* The Effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondilitis – a randomized controlled trial // *J. Rheumatol.* – 1990. – Vol. 17. – P. 228–233.
27. *Van Tubergen A., Booney A., Landewe R. et al.* Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondilitis: a randomized controlled trial // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 47. – P. 459–467.

28. *Uhrin Z., Kuzis S., Ward M.M.* Exercise and changes in healthy status in patients with ankylosing spondylitis // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 2969–2975.
29. *Heikkila S., Vitanen J.V., Kautiainen H., Kauppi M.* Sensitivity to change of mobility tests: effect of short term intensive physiotherapy and exercise on spinal, hip, and shoulder measurements in spondyloarthropathy // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 1251–1256.
30. *Calin A., Elswood J.* A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis // *Ibid.* — 1990. — Vol. 17. — P. 801.
31. *Battle-Gualda E., Figueroa M., Ivorra J. et al.* The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: A multicenter controlled clinical trial // *Ibid.* — 1996. — Vol. 23. — P. 7.
32. *Dougados M., Behier J.M., Jolchine I. et al.* Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 180.
33. *Wanders A., van der Heijde D., Landewe R. et al.* Inhibition of radiographic progression in ankylosing spondylitis (AE) by continuous use of NSAIDs // *Ibid.* — 2003. — Vol. 48. — Suppl. 9. — P. S233.
34. *Koh W.H., Pande I., Samuels A. et al.* Low dose amitriptylin in ankylosing spondylitis: a short term, double blind placebo controlled study // *J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 2158–2161.
35. *Maugars Y., Mathis C., Berthelot J.M. et al.* Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondyloarthropathies: A double-blind study // *Br. J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 35. — P. 767.
36. *Hanly J.G., Mitchell M., MacMillan L. et al.* Efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in patients with inflammatory spondyloarthropathy: results of a 6 month controlled study // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 719.
37. *Luukkainen R., Nissila M., Asikainen E. et al.* Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondyloarthropathy // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 88.
38. *Gunaydin I., Pereira P.L., Daikeler T. et al.* Magnetic resonance imaging guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints in patients with therapy resistant spondyloarthropathy: A pilot study // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 424.
39. *Ferraz M.B., Tugwell P., Goldsmith C.H., Atra E.* Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis // *Ibid.* — 1990. — Vol. 17. — P. 1482.
40. *Dougados J., van der Linden S., Leirisalo-Repo M. et al.* Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* — 1995. — Vol. 38. — P. 618.
41. *Clegg D.O., Reda D.J., Abdellatif M.* Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies // *Ibid.* — 1999. — Vol. 42. — P. 2325.
42. *Benitez-Del-Castilo J.M., Garcia-Sanchez S., Izadier T. et al.* Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosin spondylitis. *Eye.* — 2000. — Vol. 14. — P. 340–343.
43. *Taggart A., Gardiner P., McEvoy F. et al.* Which is the active moiety of sulfasalazine in ankylosing spondylitis? A randomized, controlled study // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39. — P. 1400.
44. *van Denderen J.C., van der Horst-Bruinsma I., Bezemer P.D., Dijkmans B.A.* Efficacy and safety of mesalazine (Salofalk) in an open study of 20 patients with ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 30. — P. 1558.
45. *Sampaio-Barros P.D., Costallat L.T., Bertolo M.B. et al.* Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis // *Scand. J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 29. — P. 160.
46. *Maksymowych W.P., Lambert R., Jhangri G.S. et al.* Clinical and radiological

- amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy // *J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 144.
47. *Maksymowych W.P., Jhangri G.S., Fitzgerald A.A. et al.* A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 766.
48. *Braun J., Xiang J., Brandt J. et al.* Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor: first clinical and laboratory experiences // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – Vol. 59. – Suppl. I. – P. 10–14.
49. *Brandt J., Haibel H., Cornely D. et al.* Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 1346–1362.
50. *Munoz-Villanueva M.C., Collantes E., Gratacos J. et al.* Successful treatment of active and refractory spondyloarthritis with the anti-TNF α monoclonal antibody infliximab // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – Suppl. 1. – P. 300.
51. *Brandt J., Haibel H., Sieper J. et al.* Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 2937.
52. *Van den Bosch F., Kruithof E., Baeten D. et al.* Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – Vol. 59. – P. 428–433.
53. *Kruithof E., Van den Bosch F., Baeten D. et al.* Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF α monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up // *Ibid.* – 2002. – Vol. 61. – P. 207–212.
54. *Stone M., Salonen D., Lax M. et al.* Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 1605–1614.
55. *Breban M., Vignon E., Claudepierre P. et al.* Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of six-month open-label study // *Rheumatology.* – 2002. – Vol. 41. – P. 1280–1285.
56. *Maksymowych W.P., Jhangri G.S., Lambert R.G. et al.* Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 959–965.
57. *Brandt J., Haibel H., Reddig J. et al.* Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody infliximab // *Ibid.* – P. 118–122.
58. *Braun J., Brandt J., Listing J. et al.* Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab—a double-blind, placebo-controlled multicenter trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1187–1193.
59. *Van den Bosch F., Kruithof E., Baeten D. et al.* Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 755–756.
60. *Braun J., Sieper J.* Refractory inflammatory heel pain in spondyloarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound // *Ibid.* – P. 841–842.
61. *Smith J.R., Levinson R.D., Holland G.N. et al.* Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease // *Ibid.* – 2001. – Vol. 45. – P. 252–257.
62. *El-Shabrawi Y., Hermann J.* Anti-TNF α Therapy with infliximab in the treatment of HLA B27 associated acute anterior uveitis – a one year follow-up [abstract] // *Ibid.* – Vol. 44. – P. S425.
63. *Banares A., Abasolo L., Macarron P. et al.* Treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNF- α (Infliximab). ACR 65th

Annual Scientific Meeting. — San Francisco, 2001. — P. 227.

64. *Fries W., Giofre M.R., Catanoso M., Lo G.R.* Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 499–500.

65. *El-Shabrawai Y., Hermann J.* Antitumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B-27-associated acute anterior uveitis // *Ophthalmology.* — 2002. — Vol. 109. — P. 2342–2346.

66. *Braun J., Pham T., Sieper J. et al.* International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 817–824.

67. *Calin A., Elswood J.* The outcome of 138 total hip replacements and 12 revisions in ankylosing spondylitis: High success rate after a mean follow-up of 7,5 years // *J. Rheumatol.* — 1989. — Vol. 16. — P. 955.

68. *Sweeney S., Gupta R., Taylor G., Calin A.* Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients // *Ibid.* — 2001. — Vol. 28. — P. 1862.

69. *Nilsson O.S., Persson P.E.* Heterotopic bone formation after joint replacement // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 127.

70. *Amor B., Santos R.S., Nahal R. et al.* Predictive factors for the long-term outcome of spondyloarthropathies // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21. — P. 1883.

71. *Lehtinen K.* Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1993. — Vol. 52. — P. 174.

РЕАКТИВНЫЕ АРТРИТЫ

Реактивные артриты – воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся вскоре (обычно не позже чем через 1 мес) после острой кишечной или урогенитальной инфекции. В преобладающем большинстве случаев реактивные артриты ассоциируются с острой кишечной инфекцией, вызываемой энтеробактериями [чаще *Yersinia enterocolitica* (преимущественно серотипы 0:3, 0:9 и 0:8), *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *S. typhimurium*, *Campylobacter jejuni*, *Schigella flexneri*], и с острой урогенитальной инфекцией, вызываемой *Chlamydia trachomatis*. Заболевания развиваются преимущественно у генетически предрасположенных лиц (носителей HLA-B27) и относятся к группе спондилоартритов.

Синдром Рейтера (уретроокулосиновитальный синдром) – вариант реактивного артрита, характеризующийся, помимо типичного поражения суставов, такими системными проявлениями, как конъюнктивит и уретрит, а нередко и другими, указанными ниже симптомами. Синдром Рейтера может развиваться как после урогенной хламидийной, так и кишечной инфекций.

МКБ-10: MO2 Реактивные артропатии; **MO2.0** Артропатия, сопровождающая кишечный шунт; **MO2.1** Постдизентерийная артропатия; **MO2.2** Постиммунизационная артропатия; **MO2.3** Болезнь Рейтера; **MO2.8** Другие реактивные артропатии; **MO2.9** Реактивная артропатия неуточнённая.

Аббревиатура: РеА – реактивный артрит.

Эпидемиология. Частота РеА, индуцируемых *Chlamydia trachomatis*, составляет 4,6³, а индуцируемых энтеробактериями – 5,0 на 100 000 населения. Частота развития РеА после отдельных энтерогенных инфекций примерно оди-

накова и составляет от 0,2 до 12%. РеА могут развиваться в любом возрасте, чаще у молодых взрослых лиц, преимущественно мужчин.

ПРОФИЛАКТИКА^{с1}

- Общие гигиенические меры профилактики кишечных инфекций, а также предупреждение заражения урогенитальным хламидиозом с помощью презерватива. Эти меры профилактики особенно важны у пациентов, ранее перенесших РеА, а также у всех пациентов со спондилоартритами.
- В случае РеА, вызываемого хламидиями, необходимой мерой профилактики являются обследование на хламидиоз и, при необходимости, лечение половых партнёров.

Скрининг не проводится.

Классификация. Выделяют урогенный и энтерогенный РеА, а также острый (<6 мес), затяжной (от 6 до 12 мес) и хронический (>12 мес) РеА. Некоторые авторы выделяют рецидивирующий вариант РеА.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- К моменту развития артрита признаки триггерной (кишечной или урогенитальной) инфекции в большинстве случаев проходят.
- Артрит развивается чаще при неотяжёлых формах этих инфекций, нередко наблюдаются стёртые и бессимптомные формы (особенно в случае урогенитального хламидиоза у женщин).

Конституциональные симптомы: часто отмечается субфебрилитет (в отдельных случаях высокая лихорадка), общая слабость, снижение аппетита, похудание (10%).

Поражение суставов

- Несимметричный артрит с поражением небольшого числа суставов преимущественно нижних конечностей (глав-

ным образом голеностопных, коленных и суставов пальцев стоп, особенно больших пальцев), развивающийся обычно в течение 1 мес после перенесённой острой кишечной или урогенитальной инфекции.

- Возможно вовлечение и любых других суставов, но несимметричный артрит суставов нижних конечностей всегда доминирует; общее число воспалённых суставов редко превышает шесть.
- Поражение крестцово-подвздошных суставов (сакроилиит, как правило, односторонний), а также (редко) вышележащих отделов позвоночника (спондилит).

Поражение энтезисов (места прикрепления сухожилий и связок к костям возле суставов, находящихся в этих анатомических зонах синовиальных сумок).

- Наиболее частая локализация энтезисов — область пяток.
- Тендовагинит отдельных пальцев стоп (реже кистей), приводящий к болям, отёчности всего пальца, нарушениям его движений и иногда к багрово-синюшной окраске кожи («палец в виде сосиски», дактилит).

Поражение слизистых оболочек неинфекционного генеза (конъюнктивит, уретрит, кольцевидный баланит, цервицит, безболезненные эрозии в полости рта).

- Конъюнктивит чаще бывает малосимптомным или бессимптомным, кратковременным (несколько дней), односторонним или двусторонним.
- Возможно развитие острого одностороннего переднего увеита.

Кератодермия (*keratoderma blennorrhagica*) — безболезненный очаговый (в виде папул и бляшек) или сливающийся гиперкератоз, наиболее частой локализацией которого являются подошвенная часть стоп и ладони (отдельные очаги могут возникать на любой части тела).

Поражение ногтей (чаще на пальцах стоп): жёлтое прокрашивание, онихолизис и другие виды ониходистрофии.

Системные проявления

- Аортит, недостаточность аортального клапана, миокардит, нарушения атрио-вентрикулярной проводимости, гломерулонефрит.
- В редких случаях возможны серозит (плеврит, перикардит), поражение скелетных мышц (миозит), периферической нервной системы (полиневрит).
- Лимфаденопатия, особенно паховая (при урогенитальной триггерной инфекции).

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ

- У подавляющего большинства пациентов течение доброкачественное, заканчивающееся выздоровлением в течение 4–6 мес.
- У половины больных могут быть рецидивы заболевания.
- У отдельных больных хроническое течение с персистированием симптомов более 1 года.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Общий анализ крови.
- Общий анализ мочи.
- Биохимическое исследование крови (показатели функции печени, почек; по показаниям — уровень мочево́й кислоты, кальция и др.).
- Бактериологические, иммунологические и молекулярно-биологические методы для идентификации «триггерных» микроорганизмов.
- Исследование маркеров вирусов гепатита В, С и ВИЧ.
- Антигены системы HLA (HLA-B27).
- Исследование синовиальной жидкости.

Цели лабораторного обследования

- подтверждение диагноза
- исключение других заболеваний (например, септического артрита)
- оценка эффективности терапии триггерных инфекций
- выявление осложнений, как самого заболевания, так и лекарственной терапии.

Клиническое значение лабораторных тестов

- Общий анализ крови: специфические изменения отсутствуют; может быть увеличение СОЭ и СРБ, а также концентрации IgA, умеренный лейкоцитоз, тромбоцитоз и анемия.
- Общий анализ мочи: небольшая пиурия как следствие уретрита (при проведении трёхстаканной пробы изменения преобладают в первой порции мочи); микрогематурия, протеинурия (редко, при гломерулонефрите).
- HLA-B27 обнаруживается примерно у 60–80% больных; у носителей HLA-B27 наблюдаются более тяжёлое течение и склонность к хронизации заболевания.
- Маркёры ВИЧ-инфекции: у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается более тяжёлое течение РеА.
- Синовиальная жидкость: неспецифические изменения, не отличимые от других артритов (низкая вязкость, рыхлый муциновый сгусток, большое количество лейкоцитов с преобладанием нейтрофилов); исследование в большей степени необходимо для исключения септического артрита и подагры.

**ИДЕНТИФИКАЦИЯ
«ТРИГГЕРНОГО»
МИКРООРГАНИЗМА^{С4,5}**

- Для идентификации триггерных инфекций используют различные микробиологические, иммунологические и молекулярно-биологические методы.
- Наиболее доказательным является выделение триггерных микроорганизмов классическими микробиологическими методами (посевы кала, перенос соскоба эпителия из уретры или шейки матки на культуру клеток).
- Чаще удаётся выделить хламидии из урогенитального тракта, значительно реже — энтеробактерии из кала.
- Положительные результаты чаще получают при использовании иммунологических методов (определение АТ к

инфекционным агентам и/или их антигенам) и методов амплификации фрагментов нуклеиновых кислот микроорганизмов (полимеразная цепная реакция); однако эти результаты можно признать лишь косвенными доказательствами наличия соответствующих микроорганизмов; высока частота ложноположительных результатов, особенно при использовании низкоспецифичных или несертифицированных должным образом тест-систем.

- Для повышения достоверности результатов этих исследований целесообразно одновременное использование нескольких различных тест-систем у одного пациента (например, определение Ag и АТ или АТ и фрагментов нуклеиновых кислот).

**ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Рентгенологическое исследование периферических суставов, позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений.
- Электrokардиография (по показаниям) и эхокардиография.

**РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ**

- Рентгенологические изменения (кроме признаков отёка мягких тканей вокруг воспалённых суставов и/или энтезисов) чаще отсутствуют.
- В случае затяжного или хронического течения могут выявляться: околосуставной остеопороз (непостоянный признак) поражённых суставов, изменения в области поражённых энтезисов (эрозия, сопровождающиеся субхондральным склерозом и костной пролиферацией, периостит в случае дактилита), сакроилит (обычно односторонний), спондилит (очень редко).
- При хроническом течении возможно сужение суставной щели и развитие костных эрозивных изменений (почти исключительно в мелких суставах стоп).

- Отличительной особенностью рентгенологических изменений при спондилоартритах вообще и при РеА в частности является наличие в области зон воспаления и деструкции остеоэрозий (а не остеопороза, как при РА) и костной пролиферации (в области краевых эрозий, воспалённых энтезисов) и периостита.

ДИАГНОСТИКА

- Общепринятых критериев диагностики РеА не существует^{2, 6}.
- Разработан проект российских критериев^{7D}, основу которых составляют следующие положения:
 - ◆ РеА относятся к группе спондилоартритов (серонегативных спондилоартритов).
 - ◆ Для диагностики РеА решающее значение имеет временная связь с острой кишечной или урогенитальной инфекцией, вызываемой определёнными микроорганизмами.
 - ◆ Диагноз РеА должен подтверждаться лабораторными данными о перенесённой «триггерной» инфекции.

«БОЛЬШИЕ» КРИТЕРИИ

Артрит (необходимо наличие 2 из 3 характеристик):

- асимметричный;
- поражение ограниченного числа суставов (не более 6), преимущественно нижних конечностей;
- поражение суставов нижних конечностей.

Предшествующая клинически выраженная инфекция (наличие одного из двух проявлений):

- уретрит/цервицит, предшествующий артриту в течение до 8 нед;
- энтерит, предшествующий артриту в течение до 6 нед.

«МАЛЫЙ» КРИТЕРИЙ

- Лабораторное подтверждение триггерных инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis* либо энтеробактериями (чаще *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Salmonella enteriti-*

dis, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri*)*.

* Наиболее доказательными являются положительные результаты выделения *Chlamydia trachomatis* в культуре клеток и выявление указанных энтеробактерий при посеве кала. В случае отрицательных результатов этих исследований необходимо подтверждение триггерной инфекции несколькими различными непрямими методами (для хламидиоза — прямая иммунофлюоресценция, полимеразная цепная реакция, определение АТ в сыворотке крови; для энтеробактерий — определение АТ в сыворотке крови).

Диагноз определённого РеА устанавливают при наличии обоих «больших» критериев и соответствующего «малого» критерия.

Диагноз вероятного РеА устанавливают при наличии обоих «больших» критериев или при наличии первого «большого» критерия и «малого» критерия.

Дифференциальный диагноз проводится с инфекционными и постинфекционными артритами, другими заболеваниями из группы спондилоартритов, серонегативным РА, подагрой и различными другими воспалительными заболеваниями суставов.

Показание к консультации ревматолога: подозрение на РеА^{С1}.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ^{С1}

- Уролог (гинеколог) и/или дерматолог-венеролог: наличие признаков урогенитальной инфекции.
- Окулист: развитие увеита.

ПОКАЗАНИЕ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

- Уточнение диагноза.
- Подбор терапии на всём протяжении болезни.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели терапии • устранение «триггерной» инфекции • излечение или достижение стойкой ремиссии РеА.

Общие рекомендации • обучение пациентов • информирование больного о причинах РеА, прогнозе и эффективности лечения — улучшение приверженности к лечению.

Немедикаментозное лечение, как правило, не используется; при затяжном или хроническом течении РеА проводят такие же реабилитационные мероприятия, как и при других хронических артритах^{1,2С}.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Общие рекомендации. Лечение должно быть индивидуализированным^{С1}, так как • развитие РеА может быть связано с различными инфекциями • характер течения и тяжесть не предсказуемы.

Антимикробная терапия^{В1,2}

- В случае выявления очага триггерной инфекции проводится терапия антибиотиками, чувствительными к соответствующим микроорганизмам, до эрадикации инфекции (необходим микробиологический контроль).
- В случае хламидийной инфекции необходимы обследование и (при необходимости) лечение устойчивого полового партнёра пациента.
- Антимикробная терапия не эффективна в отношении РеА, связанного с острой кишечной инфекцией.
- Эффективность длительного применения антибиотиков в отношении проявлений РеА не доказана^{В8–15}.
- **Нестероидные противовоспалительные препараты^{В1,2}**
 - ♦ НПВП в полных суточных дозах.
 - ♦ Выбор отдельных ЛС осуществляется в зависимости от индивидуальной эффективности и переносимости.
- **Глюкокортикоиды**
 - ♦ Локальная терапия ГК: внутрисуставное введение, введение в область воспалённых энтезисов.
 - ♦ В случае ярких, прогностически неблагоприятных системных проявлений (кардит, нефрит и др.) может быть эффективна кратковременная

терапия ГК для приёма внутрь в средних дозах.

- ♦ Контролируемых исследований эффективности локальной и системной глюкокортикоидной терапии при РеА не проводилось.
- ♦ При конъюнктивите применяют глазные капли, содержащие ГК. В большинстве случаев иридоциклита достаточно локальной терапии ГК (инстилляции, субконъюнктивальные инъекции) в сочетании со средствами, расширяющими зрачок.
- ♦ При поражении других слизистых оболочек (стоматит, баланит, баланопостит) также применяют местную глюкокортикоидную терапию.
- **Сульфасалазин^{В16–18}** применяется в дозе (2–3 г/сут) при затяжном или хроническом течении (отсутствие эффекта от симптоматической терапии в течение 3 мес и более) ♦ снижает признаки воспаления периферических суставов ♦ не влияет на прогрессирование артрита ♦ результаты плацебоконтролируемых исследований противоречивы^{В16,17,18}.
- **Метотрексат, азатиоприн, соли золота^{1,2,9С}** применяют по тем же показаниям, как и сульфасалазин. Контролируемых исследований не проводилось, достоверные данные об их эффективности отсутствуют.

ПРОГНОЗ

В преобладающем случае прогноз РеА благоприятен, полное выздоровление в течение 6–12 мес наблюдается у 80–90% пациентов. Возможны, однако, рецидивы заболевания, а также хроническое течение РеА²⁰.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Sokka T.* Reactive Arthritis. Clinical Guidance from ACP, 2004.
2. 2001 National Guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis.
3. *Kvien T.K., Glennaas A., Melby K. et al.* Reactive arthritis: incidence, triggering

- agents and clinical presentation // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21. — P. 115–122.
4. *Sieper J., Rudwaleit M., Braun J., van der Heijde D.* Diagnosing reactive arthritis: role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 319–327.
5. *Fendler C., Laitko S., Sorensen H. et al.* Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — Vol. 60. — P. 337–343.
6. *Braun J., Kingsley G., Van der Heijde D., Sieper J.* On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on reactive arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999 // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 2185–2191.
7. *Азабабова Э.Р., Бунчук Н.В., Шубин С.В. и др.* Критерии урогенных и энтерогенных реактивных артритов (проект) // *Науч.-практ. ревматология.* — 2003. — № 3. — С. 82–83.
8. *Wakefield D., McCluskey P., Verma M. et al.* Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42. — P. 1894–1897.
9. *Lierisalo M., Skytv G. Kousa M. et al.* Follow-up study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis, with special reference to HLA-B27 // *Ibid.* — 1982. — Vol. 25. — P. 249–259.
10. *Yli-Kerttula T., Luukkainen R., Yli-Kerttula U. et al.* Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59. — P. 565–570.
11. *Lauhio A., Leirisalo-Repo M., Lohdevirta J. et al.* Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to chlamydia arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34. — P. 6–14.
12. *Sieper J., Fendler C., Laitka S. et al.* No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive farthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Ibid.* — 1999. — Vol. 42. — P. 1386–1396.
13. *Kvien T.K., Gaston J.S.H., Bardin T. et al.* Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63. — P. 1113–1119.
14. *Hoogkamp-Korstanje J., Moesker H., Bruyn G.* Ciprofloxacin v placebo for treatment of *Yersinia enterocolitica* triggered reactive arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59. — P. 914–917.
15. *Smieja M., MacPherson D., Kean W. et al.* Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to chlamydia arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34. — P. 6–14.
16. *Egmsose C., Hansen T.M., Andersen L.S. et al.* Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. A randomized double blind placebo controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 1997. — Vol. 56. — P. 32–36.
17. *Dougados M., van der Linden S., Leirisalo-Repo M. et al.* Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* — 1995. — Vol. 38. — P. 618–627.
18. *Clegg D.O., Reda D.J., Weisman M.H. et al.* Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome) // *Ibid.* — 1996. — Vol. 39. — P. 2021–2027.
19. *Owen E.T., Cohen M.L.* Methotrexate in Reiter's disease // *Ann. Rheum. Dis.* — 1979. — Vol. 38. — P. 48–50.
20. *Leirisalo-Repo M., Helenius P., Hannu T., Lehtinen A. et al.* Long term prognosis of reactive salmonella arthritis // *Ibid.* — 1997. — Vol. 56. — P. 516–520.

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Псориатический артрит — хроническое системное прогрессирующее заболевание, ассоциированное с псориазом, которое приводит к развитию эрозивно-го артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита.

МКБ-10: M07* Псориатические и энтеопатические артропатии; **M07.0*** Дистальная межфаланговая псориатическая артропатия (L40.5+); **M07.2*** Псориатический спондилит (L40.5+); **M07.3*** Другие псориатические артропатии (L40.5+).
Аббревиатура: ПА — псориатический артрит.

Эпидемиология. Распространённость псориаза в популяции составляет 2–3%, а распространённость артрита у больных псориазом колеблется от 13,5 до 47,0% (в среднем 36%)^{1,2}. Наиболее часто ПА начинается в возрасте от 20 до 50 лет, причём мужчины и женщины заболевают одинаково часто. ПА значительно тяжелее протекает у мужчин молодого возраста.

ПРОФИЛАКТИКА

- Первичная профилактика не разработана.
- Вторичная профилактика направлена на сохранение функциональной способности суставов и замедление темпов прогрессирования ПА и включает адекватную терапию БПВП и проведение реабилитационных мероприятий.

Скрининг. Целесообразно проведение скрининга у пациентов с псориазом в отношении выявления ПА, особенно при наличии боли в периферических суставах, позвоночнике, скованности и поражении ногтей³. Раннее начало лечения ПА улучшает отдалённый прогноз^{4,5}.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Международная классификация ПА не разработана.

- Возможно использовать классификацию, предложенную В.В. Бадокиным. Согласно этой классификации, выделяются клиничко-анатомические варианты суставного синдрома (дистальный, олигоартритический, полиартритический, остеолитический и спондилоартритический), характер течения (тяжёлое, среднетяжёлое и лёгкое), системные проявления, степень активности, рентгенологическая стадия поражения периферических и крестцово-подвздошных суставов, а также рентгенологические проявления спондилита, функциональную способность опорно-двигательного аппарата, характер псориаза и стадию его развития.

ДИАГНОЗ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Как правило, псориаз предшествует развитию артрита (часто за много лет), реже артрит и псориаз развиваются одновременно. В 15–20% (чаще у детей и обычно у детей, имеющих семейный анамнез по псориазу) артрит предшествует развитию псориаза. В большинстве случаев артрит развивается постепенно, реже — остро, внесуставные проявления, как правило, отсутствуют. Нередко для постановки диагноза необходимы тщательный поиск кожных проявлений псориаза (волосистая часть головы, пупочная область и т.д.) и сбор семейного анамнеза.

Характерные признаки ПА — поражение дистальных межфаланговых суставов, часто в сочетании с «псориатическими» изменениями ногтей. Выделяют следующие варианты ПА:

- Асимметричный олиго-, моноартрит крупных суставов (например, коленных), напоминающий таковой при спондилоартропатиях, в сочетании с поражением одного или двух межфаланговых суставов и дактилитом (тен-

досиновит и артрит дистальных и проксимальных межфаланговых суставов) кистей и/или стоп.

- Симметричный полиартрит мелких суставов кистей и стоп, лучезапястных, коленных и плечевых суставов. По клиническим проявлениям он не отличим от РА, но часто сопровождается вовлечением в процесс дистальных межфаланговых суставов и развитием анкилозов дистальных и проксимальных межфаланговых суставов. Развитие симметричного артрита при псориазе при отсутствии перечисленных выше клинических проявлений и серопозитивность по РФ следует интерпретировать как сочетание двух заболеваний (псориаз и РА), а не как ПА.
- Мутилирующий артрит характеризуется остеоллизом концевых фаланг и головок пястных костей кистей. Он является редким (<5%), но очень характерным проявлением ПА. В результате остеолиза развивается характерная «телескопическая» деформация пальцев и всей кисти («рука с лорнетом»).
- Очень редко (5%) спондилит, сакроилит и/или артрит тазобедренных и плечевых суставов, напоминающий анкилозирующий спондилит с (или без) поражениями периферических суставов, часто без симптомов (боли в спине отсутствуют, несмотря на выраженные рентгенологические изменения), почти никогда не бывают первыми проявлениями заболевания.

Как и при других спондилоартритах, у больных ПА нередко наблюдаются энтезиты (ахиллово сухожилие, разгибатели пальцев и др.), дактилит (характерный признак ПА), у трети пациентов — конъюнктивит, редко — увеит, аортальная недостаточность и лёгочный фиброз.

Лабораторные исследования. Лабораторные данные неспецифичны.

- Анализ крови: наблюдают увеличение СОЭ и СРБ, которые нередко более тесно коррелируют с выраженностью воспаления кожи, чем с активностью артрита.

- Увеличение титров РФ наблюдается в 15% случаев (с такой же частотой, как и при псориазе без артрита). Обнаружение очень высоких титров РФ обычно свидетельствует не о ПА, а о сочетании псориаза и РА⁶.
- Нередко находят гиперурикемию, но клинические проявления вторичной подагры редки; гиперурикемия не коррелирует с поражением кожи, а отражает сопутствующие метаболические нарушения и развитие гиперлипидемии⁷. Для исключения сочетания подагры и псориаза целесообразно исследование синовиальной жидкости для выявления кристаллов мочевой кислоты.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Рентгенологические изменения в периферических суставах такие же, как и при РА. Вместе с тем ПА присущи некоторые особенности: асимметричность поражения, отсутствие околосуставной остеопении, поражение дистальных межфаланговых суставов, акроостеолит, чашеобразная деформация проксимальной части фаланг («карандаш в колпачке»), асимметричный костный анкилоз, остеолит.
 - Сакроилит часто односторонний, а при двустороннем поражении — асимметричный. Иногда рентгенологические изменения в позвоночнике напоминают «бамбуковую палку» (как при анкилозирующем спондилите). Полагают, что в случае таких клинических проявлений имеет место не ПА, а сочетание псориаза и анкилозирующего спондилита.
- Диагностические критерии.** Международные («валидированные») критерии диагностики ПА не разработаны. Для подтверждения диагноза можно использовать критерии, разработанные В.В. Бадокиным⁸ (таблица).
- Дифференциальная диагностика.** Кожный псориаз необходимо дифференцировать с себорейным дерматитом и экземой. При поражении ногтей обязательно исключение грибковой инфекции. ПА

94 ♦ Ревматология ♦ Псориатический артрит

Таблица. Критерии диагностики псориатического артрита

№	Критерии	Баллы
1	Псориатические высыпания на коже	5
	Псориаз ногтевых пластинок	2
	Псориаз у близких родственников	1
2	Артрит дистальных межфаланговых суставов	5
3	Артрит 3 суставов одного пальца	5
4	Асимметричный артрит	2
5	Типичные параартикулярные явления	5
6	«Сосискообразная» деформация пальцев стоп	3
7	Разнонаправленные подвывихи суставов пальцев кистей	4
8	Боль и утренняя скованность в позвоночнике	1
9	Остеолиз в области суставов	5
10	Анкилоз дистальных межфаланговых (кисти, стопы) и плюснефаланговых суставов	5
11	Рентгенологические признаки определённого сакроилита	2
12	Синдесмофиты или паравертебральные оссификаты	4
13	Серонегативность по РФ	2
14	Связь усиления кожных проявлений с обострением суставного синдрома или его появлением	4
Категория диагноза ПА классический ПА определённый ПА вероятный ПА отвергается		Сумма баллов 16 и более 11–15 8–10 7 и менее

Примечание. При наличии серопозитивности по РФ, ревматоидных узелков, тофусов, тесной взаимосвязи появления суставного синдрома или его обострения с урогенитальной или кишечной инфекцией, отсутствия псориаза в момент обследования или в анамнезе от общей суммы отнимают по 5 баллов на каждый признак.

необходимо дифференцировать с РА, подагрой, реактивным артритом, остеоартрозом, а при поражении позвоночника — с анкилозирующим спондилитом.

Показания для консультации ревматолога: любые признаки поражения суставов у пациентов с псориазом^{В3}.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- Дерматолог — наличие резистентного к обычной терапии распространённого вульгарного или экссудативного

псориаза, а также в случаях генерализованного пустулёзного псориаза и универсальной эритродермии.

- Окулист — воспалительное поражение глаз (например, острый передний увеит).

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ^{В9,10}

- Уточнение диагноза.
- Отсутствие эффекта от проводимой терапии НПВП.

- Неэффективность БПВП или появление серьёзных побочных реакций при их приёме.
- Развитие генерализованного артрита с выраженным экссудативным компонентом.
- Быстрое прогрессирование заболевания.
- Максимальная воспалительная активность в течение 3 и более месяцев.
- Злокачественная форма ПА или выраженные общие и системные проявления.

ЛЕЧЕНИЕ

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

- Снижение активности воспалительного процесса в суставах и позвоночнике.
- Подавление системных проявлений ПА и поражения кожи.
- Замедление прогрессирования деструкции суставов.
- Сохранение качества жизни пациентов.

Немедикаментозное лечение. См. *Ревматоидный артрит*.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Лечение должно быть направлено на контролирование основных (поражения суставов и кожи), а также системных проявлений заболевания.
- Иногда ЛС, применяемые для лечения ПА, могут приводить к обострению псориаза.

Нестероидные противовоспалительные препараты

- Контролируемых исследований эффективности НПВП при ПА не проводилось.
- Монотерапия НПВП показана только при относительно благоприятных вариантах ПА (олигоартрит, поражение дистальных межфаланговых суставов).
- При неэффективности монотерапии НПВП (в течение 2–3 нед) необходимо назначение БПВП.

- В некоторых случаях НПВП приводят к обострению кожного псориаза¹¹.

Глюкокортикоиды

- Системное лечение ГК (10–15 мг/сут) применяют редко.
- Потенциальные показания — генерализованный периферический артрит с выраженной функциональной недостаточностью суставов, высокой активностью воспалительного процесса, неэффективность НПВП, наличие системных проявлений (аортит, диффузный гломерулонефрит, злокачественная форма).
- В ряде случаев может приводить к развитию рефрактерных форм псориаза, а также к трансформации вульгарного псориаза в его атипичные варианты.
- Локальная терапия ГК — ограниченное поражение суставов (моно-, олигоартрит), энтезопатии.

Базисные противовоспалительные препараты

- БПВП следует назначать всем больным:
 - ♦ с распространённым артритом и поражением позвоночника,
 - ♦ с высокой активностью заболевания на протяжении 3 и более месяцев,
 - ♦ при быстро прогрессирующем течении деструктивного артрита,
 - ♦ при злокачественной форме с множественными системными проявлениями,
 - ♦ при сочетании артрита и/или спондилита с тяжёлыми формами псориаза (экссудативного, пустулёзного или эритродермического).
- Во многих случаях лечение БПВП недостаточно эффективно замедляет деструкцию суставов.

Метотрексат — препарат выбора при ПА¹², особенно показан при высокой активности заболевания в сочетании с прогрессирующей стадией распространённого псориаза и атипичном дерматозе (пустулёзном и эритродермическом).

Циклоспорин^{13–15} не имеет преимуществ перед метотрексатом по своему лечебному потенциалу, но вызывает более тяжёлые побочные реакции, связан-

ные прежде всего с его нефротоксичностью и развитием артериальной гипертензии.

Сульфасалазин^{B16–19} оказывает умеренный эффект в отношении поражения суставов и кожи, но не влияет на клинические проявления поражения позвоночника и прогрессирование артрита. Нередко эффект достигается при применении более высоких доз ЛС, чем при РА, но это приводит к нарастанию частоты побочных эффектов.

Соли золота потенциально показаны при всех вариантах ПА, за исключением поражения позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений^{B20}.

Азатиоприн и пеницилламин. Возможно применение при неэффективности перечисленных выше ЛС^{B21–25}.

Лефлуномид. Эффективность в отношении поражения суставов и кожи доказана^{B26–29}. Препарат официально рекомендован для лечения псориатического артрита.

Инфликсимаб. Эти моноклональные АТ к фактору некроза опухоли α эффективны в отношении поражения кожи и суставов у пациентов, резистентных к терапии «стандартными» БПВП, что доказано в открытых и контролируемых исследованиях^{B30–37}. Препарат официально рекомендован для лечения псориатического артрита.

Ретиноиды (например, ацитретин) оказывают положительное влияние на основные проявления ПА, но часто вызывают побочные эффекты (сухость кожи, гепатотоксичность, тератогенное действие)³⁸.

ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Больным злокачественной формой ПА рекомендуется проведение пульс-терапии высокими дозами метотрексата (100 мг) в комбинации с 250 мг метилпреднизолона.

Хирургическое лечение разработано хуже, а эффективность ниже, чем при РА^{39,40}.

ПРОГНОЗ

- Примерно у половины больных наблюдается ремиссия заболевания, которая в среднем держится в течение 2 лет.
- Ограничение трудоспособности или стойкая инвалидизация связаны с быстро прогрессирующим течением, развитием деструктивных изменений в суставах и их функциональной недостаточностью, что может наблюдаться уже в течение 1-го года болезни.
- Хотя в целом продолжительность жизни больных ПА близка к продолжительности жизни в популяции, наблюдается увеличение смертности по сравнению с популяцией (у мужчин на 59% и у женщин — на 65%)^{40,41}.
- Увеличение летальности связано с более высоким риском кардиоваскулярной патологии и амилоидным поражением почек.
- Предикторами неблагоприятного прогноза являются^{43–46}: мужской пол, начало болезни в молодом возрасте, начало заболевания с поражения суставов, множественное поражение суставов и высокая лабораторная активность воспаления в дебюте заболевания, выраженная функциональная недостаточность суставов и позвоночника в первые 6 мес болезни, устойчивость к НПВП и/или к метотрексату и сульфасалазину, экссудативный и атипичный псориаз, носительство антигенов HLA B27, B39 и DQw3.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Salvarani C., Lo Scocco G., Macchioni P.* Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 1499–1503.
2. *Shbeeb M., Uramoto K.M., Gibson L.E. et al.* The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982–1991 // *Ibid.* — 2000. — Vol. 27. — P. 1247.
3. *Gladman D.* Psoriatic arthritis. Clinical guidance from ACP, 2003.
4. *Rachman P., Schentag C.T., Beaton M., Gladman D.D.* Comparison of clinical and

- immunogenetic features in familial versus sporadic psoriatic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 7–12.
5. *Lacaille D., Stein H.B., Raboud J., Klinkhoff A.V.* Long term therapy of psoriatic arthritis: intramuscular gold or methotrexate? // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 1922–1927.
6. *Gladman D.D., Shuckett R., Russell M.L. et al.* Psoriatic arthritis (PSA) — an analysis of 602 patients // *Q. J. Med.* — 1987. — Vol. 102. — P. 127–141.
7. *Bruce I.N., Schentag C., Gladman D.D.* Hyperuricemia in psoriatic arthritis (PsA) does not reflect the extent of skin involvement // *J. Clin. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 6. — P. 6–9.
8. *Бадюкин В.В.* К вопросу о классификации псориатического артрита // *Клин. ревматол.* — 1995. — № 1. — С. 53–56.
9. *Leonard D.G., O'Duffy J.D., Rogers R.S.* Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis // *Mayo Clin. Proc.* — 1978. — Vol. 53. — P. 511–518.
10. *Coulton B.L., Thompson K., Symons D.P., Popert A.J.* Outcome in patients hospitalized for psoriatic arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 1989. — N 8. — P. 261–265.
11. *Goodfield M.* Skin lesions in psoriasis // *Ibid.* — 1994. — N 8. — P. 295–306.
12. *Jones G., Crotty M., Brooks P.* Interventions for psoriatic arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol. 2, CD000212.
13. *Spadaro A., Ricciari V., Sili-Scavali A. et al.* Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 589–593.
14. *Mahrle G., Schulze H.J., Brautigam M. et al.* Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study // *Br. J. Dermatol.* — 1996. — Vol. 135. — P. 752.
15. *Salvarani C., Macchioni P., Olivieri I. et al.* A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis // *J. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 28. — P. 2274.
16. *Dougados M., van der Linden S., Leirisalo-Repo M. et al.* Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthritis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* — 1995. — Vol. 38. — P. 618.
17. *Rahman P., Gladman D.D., Cook R.J. et al.* The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: A clinic experience // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 25. — P. 1957.
18. *Gupta A.K., Grober J.S., Hamilton T.A. et al.* Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: A double blind, placebo controlled trial // *Ibid.* — 1995. — Vol. 22. — P. 894.
19. *Clegg D.O., Reda D.J., Mejias E. et al.* Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39. — P. 2013.
20. *Palit J., Hill J., Capell H.A. et al.* A multicentre double-blind comparison of auranofin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients with psoriatic arthritis // *Br. J. Rheumatol.* — 1990. — Vol. 29. — P. 280.
21. *Roux H., Schiano A., Maestacci D. et al.* Notre experience du traitement du rhumatisme psoriasique par la D-penicillamine // *Rev. Rheum. Mal. Osteoartic.* — 1979. — Vol. 19. — P. 872.
22. *Levy J.J., Paulus H.E., Barnett E.V. et al.* A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in the rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1972. — Vol. 15. — P. 116.
23. *Lee J.C.T., Gladman D.D., Cook R.J.* The long-term use of azathioprine (AZA) in patients with psoriatic arthritis (PsA) // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 25. — Suppl. 52. — P. 60.
24. *Mader R., Gladman D.D., Long J. et al.* Does injectable gold retard radiologic evidence of joint damage in psoriatic arthritis? // *Clin. Invest. Med.* — 1995. — Vol. 18. — P. 139.
25. *Abu-Shakra M., Gladman D.D., Thorne J.C. et al.* Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: Clinical and radiologic outcome // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 241.
26. *Liang G.C., Barr W.G.* Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis // *J. Clin. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 7. — P. 366–370.

27. Reich K., Hummel K.M., Beckmann I. et al. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with leflunomide // Br. J. Dermatol. — 2002. — Vol. 146. — P. 335–336.
28. Cuchacovich M., Soto L. Leflunomide decreases joint erosions and induces reparative changes in a patients with psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61. — P. 942–943.
29. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D. et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. A multinational. Double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 50. — P. 1939–1950.
30. Ogilvie A.L., Antoni C., Dechant C. et al. Treatment of psoriatic arthritis with antitumour necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate // Br. J. Dermatol. — 2001. — Vol. 144. — P. 587–589.
31. Feletar M.H., Blockbank J.E., Schentag C.T. et al. Treatment of recalcitrant psoriatic arthritis patients with infliximab — a 12 month observational study of 16 patients. ACR 66th Annual Scientific Meeting. — New Orleans, 2002. CY15.
32. Bolce R.J., Thompson J., Stevens M.P. et al. Treatment of psoriatic arthritis with infliximab in a small office-based rheumatology practice. ACR 65th Annual Scientific Meeting. — San Francisco, 2001. — P. 414.
33. Bray V.J., Huffstutter J.E., Schwartzman A. Emerging role of infliximab (Remicade) in psoriatic arthritis patients resistant to disease-modifying antirheumatic drugs: case studies. ACR 66th Annual Scientific Meeting. — New Orleans, 2002. — P. 412.
34. Cauze E., Spark M., Cauza K. et al. Treatment of psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris with the tumor necrosis factor inhibitor infliximab // Rheumatol. Int. — 2002. — Vol. 22. — P. 227–232.
35. Antoni C., Kavanaugh A., Kirkman B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis. Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT) // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 1227–1236.
36. Antoni C., Krueger G., de Vlam K. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial // Ann. Rheum. Dis. 2005 on line.
37. Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L.D. et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 1842–1847.
38. Boehm M.F., Heyman R.A., Patrer S. et al. Retinoids: biological function and use in the treatment of dermatological disorders // Exp. Opin. Intest. Drugs. — 1995. — Vol. 4. — P. 593–600.
39. Zangger P., Gladman D.D., Bogoch E.R. Musculoskeletal surgery in psoriatic arthritis // J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 25. — P. 725–729.
40. Zangger P., Esufali Z.H., Gladman D.D., Bogoch E.R. Type and outcome of reconstructive surgery for different patterns of psoriatic arthritis // Ibid. — 2000. — Vol. 27. — P. 967.
41. Wong K., Gladman D.D., Husted J. et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single center. I. Risk and causes of death // Arthritis Rheum. — 1997. — Vol. 40. — P. 1868.
42. Gladman D.D., Farewell V.T., Husted J. et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single center. II. Prognostic indicators for mortality // Ibid. — 1998. — Vol. 41. — P. 1103.
43. Queiro-Silva R., Torre-Alonso J.C., Tinture-Eguren T., Lopez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P. 68.
44. Gladman D.D., Farewell V.T., Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis (PSA): Multivariate relative risk model // J. Rheumatol. — 1995. — Vol. 22. — P. 675.
45. Gladman D.D., Farewell V.T. The role of HLA antigens as indicators of progression in psoriatic arthritis (PSA): Multivariate relative risk model // Arthritis Rheum. — 1995. — Vol. 38. — P. 845.
46. Gladman D.D., Farewell V.T., Kopciuk K. et al. HLA antigens and progression in psoriatic arthritis // J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 25. — P. 730.

ОСТЕОАРТРОЗ (ОСТЕОАРТРИТ)

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

МКБ-10: M15—M19 Артрозы.

Аббревиатура: ОА — остеоартроз.

Эпидемиология • Заболеваемость — 8,2 на 100 000 населения • Распространённость: 20% населения земного шара • **Смертность:** заболевание не приводит к смертельным исходам • **Преобладающий возраст:** 40—60 лет • **Преобладающий пол:** для ОА коленных суставов — женский, для ОА тазобедренных суставов — мужской¹.

Профилактика. В основе профилактики ОА — уменьшение нагрузок на сустав.

- Поддержание нормальной массы тела (приведение индекса массы тела к нормальным значениям, не больше 25 кг/м²). Уменьшение веса на 2 единицы (по индексу массы тела) приводит к 50% снижению риска развития ОА коленных суставов^{B2}.
- Избегать подъёма тяжестей и движений, связанных с частым сгибанием коленных суставов, для уменьшения риска развития ОА коленных суставов^{B3-5}, и подъёмов по лестнице — для ОА тазобедренных суставов^{B6}.
- Тренировка четырёхглавой мышцы бедра снижает риск рентгенологических и клинических проявлений ОА коленных суставов у женщин, поскольку при слабости четырёхглавой мышцы бедра уменьшается её способность распределять нагрузку в суставе и поддерживать его стабильность^{B7}.
- Повреждение коленных суставов в молодом возрасте увеличивает риск возникновения ОА в более позднем пери-

оде жизни • Профилактика травм, в том числе спортивных (разработка режима тренировок спортсменов с градуированной нагрузкой, применение специальных устройств, защищающих суставы при нагрузках) • Лицам, имевшим в прошлом травмы конечностей, рекомендуют проведение первичной профилактики: снижение избыточного веса тела, поддержание нормальной массы тела (индекс массы тела не выше 25 кг/м²) и тренировка четырёхглавой мышцы бедра^{B8}.

Скрининг. При ОА скрининг нецелесообразен, так как частота обнаружения рентгенологических проявлений ОА повышается с возрастом и достигает 100% у лиц старше 75 лет (в то время как многие пожилые люди не имеют клинических проявлений болезни)^{B9}. Не существует убедительных доказательств необходимости целенаправленной профилактики ОА у лиц с рентгенологическими симптомами ОА, но без клинических проявлений.

КЛАССИФИКАЦИЯ

• Клиническая классификация¹⁰

♦ Первичный (идиопатический) ОА:

- ◇ Локализованный: суставы кистей, суставы стоп, коленные суставы, тазобедренные суставы, позвоночник, другие суставы.
- ◇ Генерализованный: поражение трёх и более различных суставных групп

♦ Вторичный ОА. Развивается вследствие ряда причин.

- ◇ Посттравматический.
- ◇ Врождённые, приобретённые или эндемические заболевания (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности и др.).
- ◇ Метаболические болезни: охроноз, гемохроматоз, болезнь Вильсона—Коновалова, болезнь Гоше.

- ♦ Эндокринопатии: сахарный диабет, акромегалия, гиперпаратиреоз, гипотиреоз.
 - ♦ Болезнь отложения кальция (фосфат кальция, гидроксипатит кальция).
 - ♦ Невропатии (болезнь Шарко).
 - ♦ Другие заболевания: аваскулярный некроз, РА, болезнь Педжета и др.
- **Рентгенологическая классификация.** Для определения рентгенологической стадии ОА используют классификацию Келлгрена и Лоуренса (1957):
- ♦ Изменения отсутствуют.
 - ♦ Сомнительные рентгенологические признаки.
 - ♦ Минимальные изменения (небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты).
 - ♦ Умеренные проявления (умеренное сужение суставной щели, множественные остеофиты).
 - ♦ Выраженные изменения (суставная щель почти не прослеживается, выявляют грубые остеофиты).

ДИАГНОЗ

АНАМНЕЗ

И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Предлагается учитывать следующие особенности поражения суставов при ОА^{11,12}:

- ♦ постепенное начало боли;
- ♦ усиление боли в положении стоя или при нагрузке;
- ♦ возникновение боли в покое свидетельствует о присоединении воспалительного компонента;
- ♦ припухлость сустава за счёт небольшого выпота или утолщения синовиальной оболочки;
- ♦ утренняя скованность длится менее 30 мин, присоединение воспалительного компонента приводит к удлинению утренней скованности;
- ♦ крепитация при активном движении в суставе;
- ♦ ограничение активных и пассивных движений в суставе;
- ♦ атрофия окружающих мышц.

Постепенно развиваются деформации конечностей (варусная деформация коленных суставов, «квадратная» кисть, узелки Гебердена и Бушара соответственно в дистальных и проксимальных межфаланговых суставах кистей).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патогномоничных для ОА лабораторных признаков не существует. Тем не менее лабораторные исследования следует проводить в целях:

- Дифференциального диагноза (при ОА отсутствуют воспалительные изменения в клиническом анализе крови, не обнаруживают РФ, концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови соответствует норме).
- Перед началом лечения (общий анализ крови и мочи, креатинин сыворотки крови, сывороточные трансаминазы) с целью выявления возможных противопоказаний для назначения ЛС.
- Исследование синовиальной жидкости следует проводить только при наличии синовита в целях дифференциального диагноза. Для ОА характерен невоспалительный характер синовиальной жидкости: прозрачная, вязкая, с концентрацией лейкоцитов менее 2000/мм³.

Инструментальные исследования. При рентгенологическом исследовании выявляют сужение суставных щелей, остеоэроз, краевые остеофиты. Рентгенологических изменений недостаточно для клинического диагноза ОА (см. ниже *Диагностические критерии*).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагностика ОА с учётом диагностических критериев трудностей не вызывает. Тем не менее каждую клиническую ситуацию необходимо проанализировать с точки зрения возможности вторичного происхождения ОА (см. выше *Классификация ОА*).

Таблица. Классификационные критерии остеоартроза (Альтман и др., 1991)¹³

Клинические критерии	Клинические, лабораторные, рентгенологические критерии
Коленные суставы	
1. Боль <i>и</i> 2а. Крепитация 2б. Утренняя скованность ≤30 мин 2в. Возраст ≥38 лет <i>или</i> 3а. Крепитация 3б. Утренняя скованность ≤30 мин 3в. Костные разрастания <i>или</i> 4а. Отсутствие крепитации 4б. Костные разрастания Чувствительность 89% Специфичность 88%	1. Боль <i>и</i> 2. Остеофиты <i>или</i> 3а. Синовиальная жидкость, характерная для ОА (или возраст ≥40 лет) 3б. Утренняя скованность ≤30 мин 3в. Крепитация Чувствительность 94% Специфичность 88%
Тазобедренные суставы	
1. Боль <i>и</i> 2а. Внутренняя ротация <15° 2б. СОЭ <15 мм/ч (или сгибание в тазобедренном суставе >115°) <i>или</i> 3а. Внутренняя ротация <15° 3б. Утренняя скованность <60 мин 3в. Возраст >50 лет 3г. Боль при внутренней ротации Чувствительность 86% Специфичность 75%	1. Боль <i>и не менее 2 из 3 критериев</i> 2а. СОЭ <20 мм/ч 2б. Остеофиты 2в. Сужение суставной щели Чувствительность 89% Специфичность 91%
Суставы кистей	
1. Боль продолжительная или скованность 2. Костные разрастания 2 и более суставов из 10 оцениваемых* 3. Менее 2 припухших пястно-фаланговых суставов 4а. Костные разрастания, включающие 2 и более дистальных межфаланговых сустава** (2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы могут приниматься во внимание в двух критериях: 2 и 4а) <i>или</i> 4б. Деформация одного и более суставов из 10 оцениваемых* Чувствительность 93% Специфичность 91%	

Примечания. * — 2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы; 2-й и 3-й проксимальные межфаланговые суставы; 1-й запястно-пястный сустав обеих кистей. ** — 2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы могут приниматься во внимание в двух критериях: 2 и 4а.

ЛЕЧЕНИЕ

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

- Обеспечить понимание больным своего заболевания и умение управлять им, научить использованию защиты суставов (избегать длительного стояния, приседаний и т.д.).
- Уменьшить боль.
- Научить физическим упражнениям, поддерживающим функцию суставов.
- Улучшить функциональное состояние суставов.
- Предотвратить дальнейшее разрушение суставного хряща.

ОЦЕНКА ИСХОДОВ ОСТЕОАРТРИТА

Исход заболевания и эффективность терапии оценивают по динамике боли в суставах, скованности, функциональной активности (индексы Lequesne, WOMAC) и качеству жизни больного (анкета SF-36, см. Приложение к статье *Ревматоидный артрит*).

- **Индекс Lequesne** (<http://www.paris-pord-sftg.com/outils.lequesne.php3>) включает оценку боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), максимально проходимого расстояния (1 вопрос) и повседневной активности (4 вопроса). Балльная оценка каждого вопроса суммируется и составляет счёт тяжести заболевания. Счёт в пределах 1–4 классифицируется как лёгкий ОА, 5–7 – умеренный ОА, 8–10 – тяжёлый ОА, 11–13 – очень тяжёлый ОА, 14 – крайне тяжёлый ОА¹⁴.
- **Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University)**, www.accurhem.com/topics/womac.htm – опросник для самостоятельной оценки пациентом выраженности боли (в покое и при ходьбе – 5 вопросов), скованности (длительность и выраженность – 2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной деятельности (17 вопросов). Оценка проводится по ВАШ в см – от 0 (нет симптомов/ограничений) до 10 (максимальная выраженность симптомов/ограничений), и затем все показатели суммируются^{15–17}.

- **Анкета SF-36** (<http://www.sf-36.org/>) оценивает влияние эмоционального и физического состояния пациента при выполнении работы или обычной повседневной деятельности.

Показание к госпитализации. Лечение больных с ОА следует проводить в амбулаторных условиях, за исключением необходимости хирургического вмешательства или наличия выраженных болей в суставах.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ

- Применение образовательных программ для больных позволяет усилить действие ЛС¹⁸.
- Умеренное уменьшение болевого синдрома и улучшение функции суставов обеспечивает регулярная связь с больным ОА по телефону^{AB19,20}, обучение их самих и их супругов навыкам ежедневных тренировок^{AC21,22,23}. Обучение больных привлекает гуманным подходом к проблеме, а также невысокой стоимостью затрат. Эти немедикаментозные методы включены в европейские рекомендации по ведению больных с ОА коленных суставов^{C25,26}.
- В настоящее время обучение больных в лечении ОА имеет невысокий уровень доказательности и указывает на необходимость дополнительных исследований²⁴.

РЕЖИМ И ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Физические упражнения при ОА способствуют снижению боли и сохранению функциональной активности суставов^{A27–31}. Кроме того, физические упражнения необходимы больным с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

- Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег и подъём по лестнице нежелательны.
- При ОА с поражением коленных суставов используют упражнения для ук-

репления силы четырёхглавой мышцы бедра, что приводит к достоверному уменьшению боли^{СА25,29,32,33}.

- Следует начинать с изометрических упражнений с постепенным переходом к упражнениям с противодействием, проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.
- Необходимо учитывать противопоказания для занятий лечебной физкультурой у больных ОА — как абсолютные (неконтролируемая аритмия, атрио-вентрикулярная блокада 3-й степени, недавние изменения на ЭКГ, нестабильная стенокардия), так и относительные (кардиомиопатия, пороки сердца, плохо контролируемая артериальная гипертензия).

Диета. В отличие от первичной профилактики ОА, специальных исследований, подтверждающих роль снижения массы тела в задержке прогрессирования уже имеющегося ОА, не проводили. Следует ориентировать больных на поддержание нормальной массы тела с позиции механической разгрузки суставов, а также профилактики сердечно-сосудистой патологии.

ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЦИАЛЬНЫХ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ

- Применение повязок или наколенников, фиксирующих колено в вальгусном положении, использование ортопедических стелек с приподнятым на 5–10° латеральным краем важно для уменьшения нагрузки на медиальные отделы коленного сустава. Указанные приспособления оказывают обезболивающий эффект и улучшают функцию суставов^{ВС34,35,36}.
- Применение ортезов и шинирование 1-го запястно-пястного сустава способствуют устранению подвывиха и улучшению функции кисти^{В37}.
- С целью механической разгрузки суставов рекомендуют хождение с тростью, причём в руке, противоположной поражённой нижней конечности (специальные исследования по этому пово-

ду отсутствуют; тем не менее использование трости внесено в международные рекомендации)^{С5,26,38}.

ФИЗИОТЕРАПИЯ

- Местное применение поверхностного холода или тепла способствует обезболивающему эффекту • Ультразвуковая терапия оказывает умеренный обезболивающий эффект при ОА • Чрескожная электростимуляция нервов имеет достоверный, но непродолжительный анальгетический эффект^{А27,39} • Достоверных сведений о преимуществах рефлексотерапии нет, поэтому её следует рекомендовать людям, предпочитающим нетрадиционные методы лечения.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА БЫСТРОГО ДЕЙСТВИЯ

- **Парацетамол** показан при умеренных болях (при ОА без признаков воспаления) с целью уменьшения боли^{А40}. Дозу парацетамола подбирают индивидуально, но не более 2,0 г/сут, так как более высокие дозы сопровождаются развитием осложнений со стороны ЖКТ^{В41,42}. В указанной дозе доказана безопасность применения парацетамола при ОА в течение 2 лет^{А43}.
- **НПВП** показаны при ОА в случае неэффективности парацетамола, а также при наличии признаков воспаления^{А44,45}.
 - ♦ Преимущества по эффективности какого-либо НПВП над другим не выявлено^{А40,46–48}.
 - ♦ Выбор НПВП определяется прежде всего его безопасностью в конкретных клинических условиях. Например, среди клинико-фармакологических свойств индометацина следует принять во внимание его отрицательное воздействие на метаболизм суставного хряща при ОА^{В49}.
 - ♦ Осложнения со стороны ЖКТ — одни из наиболее серьёзных побочных эффектов НПВП^{С50,51}. Относительный

риск их возникновения варьирует у различных НПВП и дозозависим^{СА51,52}. Наименьшим риском развития желудочно-кишечного кровотечения обладают селективные ингибиторы ЦОГ-2^{А53-56}. Их следует назначать при наличии следующих факторов риска развития нежелательных явлений: возраст старше 65 лет, наличие в анамнезе язвенной болезни или желудочно-кишечного кровотечения, одновременный приём ГК или антикоагулянтов, тяжёлые сопутствующие заболевания⁵⁷.

- ♦ Приём неселективных НПВП в сочетании с синтетическим простагландином мизопростолом в дозе 200–800 мг/сут, несмотря на наличие положительного эффекта в отношении ЖКТ^{А58,59}, имеет значительно более высокую стоимость лечения.
- ♦ НПВП при ОА применяют только в период усиления болей, в отличие от их систематического приёма при воспалительных артритах. Доза НПВП при ОА ниже, чем при артритах. Неселективные ингибиторы ЦОГ: ибупрофен по 400–600 мг 3 раза в сутки, кетопрофен по 100 мг/сут, диклофенак по 50 мг 2 раза в сутки, лорноксикам 12–16 мг/сут. Селективные ингибиторы ЦОГ-2: мелоксикам 7,5 мг/сут, нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки, целекоксиб по 100 мг 1–2 раза в сутки.
- ♦ **Трамадол** (опиоидный анальгетик, в первые дни по 50 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 200–300 мг/сут) применяют в течение короткого периода для купирования сильной боли при условии неэффективности парацетамола или НПВП, а также невозможности назначения оптимальных доз этих ЛС^{А60,61}.

СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА МЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

- ♦ **Колхицин**. Применяют в случае множественного поражения суставов при ОА с признаками воспаления и выраженными болями, резистентным к дру-

гому лечению. Применение колхицина основано, с одной стороны, на обнаружении в указанных случаях ОА кристаллов пирофосфата кальция в синовиальной жидкости, а с другой стороны — на свойстве колхицина тормозить дегрануляцию нейтрофилов, стимулированных кристаллами. Колхицин назначают в дозе 1 мг/сут.

- ♦ **Внутрисуставное введение глюкокортикоидов**. Введение ГК в полость сустава показано при ОА с симптомами воспаления. При ОА ГК вводят только в коленные суставы. Эффект лечения, выражающийся в уменьшении боли и симптомов воспаления, длится от 1 нед до 1 мес^{А25,26,71,73}. Применяют триамцинолон (20–40 мг), метилпреднизолон (20–40 мг), бетаметазон (2–4 мг). Частоту введения не следует превышать более 2–3 в год. Более частое введение не рекомендуют ввиду прогрессирования разрушения хряща.
- ♦ **Препараты, содержащие хондроитин сульфат и глюкозамина сульфат**, уменьшают боли в суставах при ОА^{А62-66,96-98}; эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены, хорошо переносятся больными (принимаемые перорально и парентерально). Получены данные об их возможном структурно-модифицирующем действии (замедление сужения суставной щели, образования остеофитов) при ОА коленных суставов (хондроитин сульфат, глюкозамина сульфат), мелких суставов кистей (хондроитин сульфат), при остеоартрите у женщин постменопаузального возраста (глюкозамина сульфат)^{А63,67}.
 - ♦ **Хондроитин сульфат** применяют по 750 мг 2 раза в сутки — первые 3 нед, затем по 500 мг внутри 2 раза в сутки, длительность курса — 6 мес.
 - ♦ **Глюкозамина сульфат** назначают внутрь по 1500 мг/сут (однократно) или в/м 2–3 раза в неделю, общий курс 4–12 нед, курсы повторяют 2–3 раза в год.
- ♦ **Производные гиалуроната** применяют для внутрисуставного введения. В настоящее время применяют 2 препара-

та гиалуроната: низкомолекулярный (мол. масса 500—730 килодальтон) и высокомолекулярный (мол. масса 6000 килодальтон). Оба препарата уменьшают боли в коленных суставах^{A25,26,68–71}, эффект длится от 60 дней до 12 мес^{A72}. Лечение хорошо переносится, очень редко при их введении боли в суставе могут усиливаться по типу псевдоподагрической атаки.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Эндопротезирование суставов показано у больных ОА с выраженным болевым синдромом, не поддающимся консервативному лечению, при наличии серьёзного нарушения функций сустава (до развития значительных деформаций, нестабильности сустава, контрактур и мышечной атрофии).

- Эндопротезирование тазобедренных суставов приводит к уменьшению боли, улучшению двигательной функции и улучшению качества жизни больных ОА^{A25,26,74}. Продолжительность эффекта составляет около 10 лет^{C75}, частота инфекционных осложнений и повторных операций — 0,2—2,0% ежегодно^{A76,77}. Наилучшие результаты эндопротезирования отмечены у больных в возрасте 45—75 лет, с массой тела <70 кг, с высоким социальным уровнем жизни^{78A}. В отношении лиц пожилого возраста тоже получены хорошие результаты эндопротезирования. Однако таким лицам необходим более длительный период госпитализации, ухода и реабилитации, что повышает стоимость лечения^{C79–82}. Длительное наблюдение за лицами молодого возраста (<45 лет) показало, что у них (особенно занимающихся тяжёлым физическим трудом) чаще возникает необходимость в повторной операции. Необходимость в повторном оперативном вмешательстве, кроме того, возрастает у лиц с избыточной массой тела.
- Эндопротезирование коленных суставов приводит к уменьшению боли^{A83–85} и улучшению двигательной функции^{C86,87} при установке протезов в одном, двух

или трёх отделах коленного сустава (имеются в виду медиальный и латеральный большеберцово-бедренные отделы, а также бедренно-надколенниковый отдел), в том числе и у лиц пожилого возраста. Влияет ли фактор избыточной массы на результаты эндопротезирования коленных суставов, остаётся неясным, ввиду противоречивости результатов клинических исследований^{C88–91}.

Артроскопические манипуляции

- **Лаваж коленных суставов**, выполняемый во время артроскопии и удаляющий детрит и кровяные сгустки, имеет обезболивающий эффект, длящийся в среднем 3 мес. Наилучшие результаты лаваж имеет в тех случаях, когда в синовиальной жидкости обнаруживают кристаллы пирофосфатов кальция. Лаваж коленных суставов показан при ОА коленных суставов, резистентном к консервативному лечению и внутрисуставному введению ГК, но имеются данные о положительном эффекте «ложной артроскопии» (прокол + отсутствие манипуляции, т.е. создание эффекта плацебо), что диктует необходимость уточнения места лаважа в лечении ОА^{A92,93}.
- **Удаление «суставной мышцы»** при артроскопии способствует восстановлению движений в суставе.

Остеотомия — новый вид хирургического лечения при ОА. Имеются результаты единичных клинических испытаний высокой остеотомии большеберцовой кости в сравнении с эндопротезированием коленного сустава, одно из них свидетельствует о преимуществе остеотомии в лечении боли и восстановлении функции сустава^{C94}, во втором исследовании существенной разницы в клиническом эффекте между указанными видами лечения при ОА не обнаружено^{C95}. Таким образом, место остеотомии в лечении ОА продолжает уточняться.

ДЛИТЕЛЬНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Во время длительного наблюдения проводят • оценку динамики числа поражённых суставов • оценку изменения интен-

сивности боли • оценку функции суставов, возможность выполнения бытовых и профессиональных задач • выявление побочных эффектов ЛС • коррекцию при необходимости режимов ЛС, отмену и замену ЛС • выяснение правильности следования больным рекомендациям, в том числе диеты и режима.

ПРОГНОЗ

Прогноз в отношении жизни — благоприятный. Тем не менее ОА во многих странах занимает одно из первых мест среди причин, приводящих к инвалидности, что определяет социальную значимость заболевания. Смертность после операций по поводу ОА составляет 1%.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ИНДЕКС WOMAC (В ММ)
ПО ВИЗУАЛЬНОЙ
АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЕ

Оценка боли

Интенсивность испытываемой Вами боли в следующих условиях:

1. Ходьба по ровной местности
2. Подъём и спуск по лестнице
3. Ночью в кровати
4. Сидя или лёжа
5. В вертикальном положении

Оценка утренней скованности:

Какова степень скованности после того, как Вы

6. Проснулись с утра
7. Сидели, лежали или отдыхали в течение дня

Оценка функциональной недостаточности:

Насколько сложно для Вас?

8. Спускаться по лестнице
9. Подниматься по лестнице
10. Вставать, после того как Вы сидели
11. Стоять
12. Нагибаться
13. Ходить по ровной местности
14. Садиться/выходить из машины

15. Идти за покупками
16. Надевать носки/чулки
17. Вставать с кровати
18. Снимать носки/чулки
19. Лежать в постели
20. Залезать/вылезать из ванны
21. Сидеть
22. Присаживаться/вставать с унитаза
23. Выполнять тяжёлую домашнюю работу
24. Выполнять лёгкую домашнюю работу

ИНДЕКС LEQUESNE

Утренняя скованность: нет — 1; <15 мин — 2; >15 мин — 3

Боли в суставах усиливаются после ночи: нет — 1; при движении — 2; без движения — 3

Боли усиливаются при ходьбе: нет — 1; в начале движения — 2, после некоторого расстояния — 3

Боли усиливаются при сидении в течение 2 часов: нет — 1, да — 2

Боли усиливаются при стоянии в течение 30 мин и более: нет — 1, да — 2

Максимально проходимое расстояние: >1 км без ограничения — 1, 1 км, но с затруднением — 2, около 1 км (15 мин) — 3; 500–900 м (8–15 мин) — 4; 300–500 м — 5; 100–300 м — 6, с одной палочкой или костылём — 7; с двумя палочками или костылями — 8

Можете ли Вы подняться на один пролёт по лестнице вверх: легко — 1, с трудом — 2, невозможно — 3

Можете ли Вы спуститься на один пролёт по лестнице вниз: легко — 1, с трудом — 2, невозможно — 3

Можете ли Вы присесть на корточки: легко — 1, с трудом — 2, невозможно — 3

Можете ли Вы идти по неровной дороге: легко — 1, с трудом — 2, невозможно — 3

ЛИТЕРАТУРА

1. Felson D.T. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis // Epidemiol. Rev. — 1988. — Vol. 10. — P. 1–28.

2. *Felson D.T., Zhang Y., Anthony J.M. et al.* Weight loss reduced the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham study // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 116. — P. 535–539.
3. *Felson D.T., Hannon M.T., Naimark A. et al.* Occupational physical demands, knee bending, and knee osteoarthritis: results from the Framingham study // *J. Rheumatol.* — 1991. — Vol. 18. — P. 1587–1592.
4. *Anderson J.J., Felson D.T.* Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work // *Am. J. Epidemiol.* — 1988. — Vol. 128. — P. 179–189.
5. *Manninen P., Heliovaara M., Riihimaki H. et al.* Physical workload and the risk of severe knee osteoarthritis // *Scand. J. Work Environ. Health.* — 2002. — Vol. 28. — P. 25–32.
6. *Schouten J.S., de Bie R.A., Swaen G.* An update on the relationship between occupational factors and osteoarthritis of the hip and knee // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 14. — P. 89–92.
7. *Stemenda C., Heilman D.K. et al.* Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41. — P. 1951–1959.
8. *Gelber A.C., Hochberg M.C., Mead L.A. et al.* Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 133. — P. 321–328.
9. *Peyron J.G.* Epidemiologic and etiologic approach of osteoarthritis // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1979. — Vol. 8. — P. 288–306.
10. *Altman R., Asch E., Bloch D. et al.* Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis // *Ibid.* — 1986. — Vol. 29, N 8. — P. 1039–1045.
11. *Doherty M., Jones A., Cawston T.E.* Osteoarthritis / Eds P.J. Maddison, D.A. Isenberg. — Oxford University Press, 1998. — P. 1515–1553.
12. *Moskowitz R.M.* Osteoarthritis — Symptoms and Signs // *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management* / Eds R.W. Moskowitz, D.S. Howell. — 2nd ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. — P. 329–340.
13. *Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al.* The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34. — P. 505–514.
14. *Lequesne M., Mery C., Samson M. et al.* Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee // *Scand. J. Rheumatol.* — 1987. — Vol. 65. — Suppl. — P. 85–89.
15. *Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H. et al.* Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee // *J. Rheumatol.* — 1988. — Vol. 15. — P. 1833–1840.
16. *Dougados M., Devogelaer J.P., Annetfeldt M. et al.* Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1996. — Vol. 55. — P. 552–557.
17. *Altman R., Brandt K., Hochberg M. et al.* Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society // *Osteoarthritis Cartilage.* — 1996. — Vol. 4. — P. 217–243.
18. *Superio-Cabuslay E., Ward M.M., Lorig K.R.* Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with nonsteroidal antiinflammatory drug treatment // *Arthritis Care Res.* — 1996. — Vol. 9. — P. 292–301.
19. *Weinberger M., Tierney W.M., Cowper P.A. et al.* Cost-effectiveness of increased telephone contact for patients with osteoarthritis: a randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 1993. — Vol. 36. — P. 243–246.
20. *Rene J., Weinberger M., Mazzuca S.A. et al.* Reduction of joint pain in patients with knee osteoarthritis who have received monthly telephone calls from lay personnel

- and whose medical treatment regimes have remained stable // *Ibid.* — 1992. — Vol. 35. — P. 511–515.
21. *Keefe F.J., Caldwell D.S., Baucom D. et al.* Spouse-assisted coping skills training in the management of osteoarthritic knee pain // *Arthritis Care Res.* — 1996. — Vol. 9. — P. 279–291.
 22. *Keefe F.J., Caldwell D.S., Baucom D. et al.* Spouse-assisted coping skills training in the management of knee pain in osteoarthritis: long-term follow-up results // *Ibid.* — 1999. — Vol. 12. — P. 101–111.
 23. *Mazzuca S.A., Brandt K.D., Chambers M. et al.* Effects of self care education on the health status of inner city patients with osteoarthritis of the knee // *Arthritis Rheum.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1466–1474.
 24. *Maurer B.T., Stern A.G., Kinossian B. et al.* Osteoarthritis of the knee: isokinetic quadriceps exercise versus and educational intervention // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1999. — Vol. 80. — P. 1293–1299.
 25. *American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines.* Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 update // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1905–1915.
 26. *Pendleton A., Arden N., Dougados M. et al.* EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59. — P. 936–944.
 27. *Tugwell P.* Philadelphia panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for knee pain // *Physiol. Ther.* — 2001. — Vol. 81. — P. 1675–1700.
 28. *Penninx B.W.J.H., Messier S.P., Rejeski W.J. et al.* Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 161. — P. 2309–2316.
 29. *Ettinger W.H.Jr, Burns R., Messier S.P. et al.* A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trials (FAST) // *JAMA.* — 1997. — Vol. 277. — P. 25–31.
 30. *Kovar P.A., Allegrante J.P., Mackenzie C.R. et al.* Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 116. — P. 529–534.
 31. *Fransen M., McConnell S., Bell M.* Therapeutic exercise for people with osteoarthritis of the hip or knee. A systematic review // *J. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 29, N 8. — P. 1737–1745.
 32. *O'Reilly S.C., Muir K.R., Doherty M.* Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 1999. — Vol. 58. — P. 15–19.
 33. *Petrella R.J., Bartha C.* Home based exercise therapy for older patients with osteoarthritis: a randomized, controlled trial // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 2215–2221.
 34. *Sasaki T., Yasuda K.* Clinical evaluation of the treatment of osteoarthritic knees using a newly designed insole // *Clin. Orthop.* — 1987. — Vol. 221. — P. 181–187.
 35. *Keating E.M., Faris P.M., Ritter M.A., Kane J.* Use of lateral heel and sole wedges in the treatment of medial osteoarthritis of the knee // *Orthop. Rev.* — 1993. — Vol. 22. — P. 921–924.
 36. *Hassan B.S., Mockett S., Docherty M.* Influence of elastic bandage on knee pain, proprioception, and postural sway in subjects with knee osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61. — P. 24–28.
 37. *Weiss S., LaStayo P., Mills A., Bramlet D.* Prospective analysis of splinting the first carpometacarpal joint: an objective, and radiographic assessment // *J. Hand Ther.* — 2000. — Vol. 13. — P. 218–226.
 38. *Neumann D.A.* Biomechanical analysis of selected principles of hip joint protection // *Arthritis Care Res.* — 1980. — Vol. 2. — P. 146–1455.
 39. *Puett D.W., Griffin M.R.* Published trials of non-medicinal and non-invasive therapies for hip and knee osteoarthritis // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 121. — P. 133–140.

40. *Towheed T., Hochberg M.* A systematic review of randomized controlled trials of pharmacologic therapy in osteoarthritis of the knee, with an emphasis on trial methodology // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1997. — Vol. 26. — P. 775–770.
41. *Garcia Rodrigues L.A., Hernandez-Diaz S.* Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Epidemiology.* — 2001. — Vol. 12. — P. 570–576.
42. *Rahme E., Pettitt D., LeLorier J.* Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in an elderly population // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 3046–54.
43. *Williams H.J., Ward J.R., Egger M.J. et al.* Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee // *Ibid.* — 1993. — Vol. 36. — P. 1196–1206.
44. *Wegman A., van der Windt D., van Tulder M. et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31. — P. 344–354.
45. *Altman R.D.* for the IAP Study Group. Ibuprofen, acetaminophen and placebo in osteoarthritis of the knee: a six-day double-blind study // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42. — P. S403.
46. *Towheed T., Shea B., Wells G., Hochberg M.* Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000, N 2. CD 000517.
47. *Watson M.C., Brookes S.T., Kirwan J.R. et al.* Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee // *The Cochrane Library.* — 2002. — Is. 3. Oxford: Update Software. Search date 1996.
48. *Gotzsche P.C.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ* — 2000. — Vol. 320, N 7241. — P. 1058–1061.
49. *Huskisson E.C., Berry H., Gishen P. et al.* Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 1941–1946.
50. *Griffin M.R., Ray W.A., Schaffner W.* Non-steroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 109. — P. 359–363.
51. *Langman M.J.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer // *Hepatogastroenterology.* — 1992. — Vol. 39, N 1. — P. 37–39.
52. *Henry D., Lim L.L., Garcia Rodrigues L.A. et al.* Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis // *BMJ.* — 1996. — Vol. 312. — P. 1563–1566.
53. *Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized, controlled trial // *JAMA.* — 2000. — Vol. 284. — P. 1247–1255.
54. *Bomadier C., Laine L., Reicin A. et al.* Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR study Group // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1520–1528.
55. *Bombardier C.* An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 21, N 89(6A). — P. 3D–9D.
56. *Langman M.J., Jensen D.M., Watson D.J. et al.* Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs // *JAMA.* — 1999. — Vol. 282. — P. 1929–1933.
57. *Walker-Bone K., Javaid K., Arden N., Cooper C.* Medical management of osteoarthritis. Clinical review // *BMJ.* — 2000. — Vol. 321. — P. 936–940.
58. *Rostom A., Wells G., Tugwell P. et al.* Prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity // *The Cochrane Library.* — 2002. — Is. 3. Oxford: Update Software. Search date 2000.
59. *Rostom A., Dube C., Wells G. et al.* Prevention of NSAID induced gastroduo-

- denal ulcers (Cochrane review) // *Ibid.* — Is. 1. Oxford: Update software, 2003.
60. *Roth S.J.* Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis // *J. Rheum.* — 1998. — Vol. 25. — P. 1358–1363.
61. *Schinitzer T.J., Kamin M., Olson W.H.* Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42. — P. 1370–1377.
62. *Towheed T.E., Anastassiades T.P., Shea B. et al.* Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *The Cochrane Library.* — 2002. — Is. 4. Oxford: Update Software. Search date, 1999.
63. *Pawelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al.* Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3 year, randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 2113–2123.
64. *Morreale P., Manopulo R., Galati M. et al.* Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patient with knee osteoarthritis // *J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 1385–1391.
65. *Leffler C.T., Philippi A.F., Leffler S.G. et al.* Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // *Mil. Med.* — 1999. — Vol. 164. — P. 85–91.
66. *McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T.* Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis // *JAMA.* — 2000. — Vol. 283, N 11. — P. 1469–1475.
67. *Mathieu P.* Radiological progression of internal femoro-tibial osteoarthritis in gonarthrosis. Chondro-protective effect of chondroitin sulfates ACS4–ACS6 // *Presse Med.* — 2002. — Vol. 31, N 29. — P. 1386–1390.
68. *Petrella R.S., DiSilvestro M.D., Hildebrand C.* Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 292–298.
69. *Raynauld J.P., Torrance G.W., Band P.A. et al.* A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2002. — Vol. 10. — P. 506–517.
70. *Pietogrande V., Turchetto L.* Hyaluronic-acid versus methylprednisolone intra-articularly injected for treatment of osteoarthritis of the knee // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* — 1991. — Vol. 50. — P. 691–701.
71. *Kirwan J.R.R.* Intra-articular therapy in osteoarthritis // *Baillieres Clin. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 11. — P. 769–794.
72. *Brandt K.D., Smith G.N., Simon L.S.* Intraarticular injection of hyaluronan as treatment of knee osteoarthritis: what is the evidence? // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1192–1203.
73. *Ravaud P., Mouninier L., Giraudeau B. et al.* Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial // *Ibid.* — 1999. — Vol. 42. — P. 475–482.
74. *MacLean C.H.* Quality indicators for the management of osteoarthritis in vulnerable elders // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 135, N 8. — Pt 2. — P. 711–721.
75. *Soderman P., Malchau H., Herberts P.* Outcome after total hip arthroplasty. Part I. General health evaluation in relation to definition of failure in the Swedish National Total Hip Arthroplasty register // *Acta Orthop. Scand.* — 2000. — Vol. 71. — P. 354–359.
76. *Faulkner A., Kennedy L.G., Baxter K. et al.* Effectiveness of hip prostheses in primary total hip replacement: a critical review of evidence and an economic model // *Health Technol. Assess.* — 1998. — Vol. 2. — P. 1–3.
77. *Malchau H., Herberts P., Ahnfelt L.* Prognosis of total hip replacement in

- Sweden. Follow up of 92675 operations performed 1978–1990 // *Acta Orthop. Scand.* – 1993. – Vol. 64. – P. 497–506.
78. *Young N.L., Cheah D., Waddell J.P. et al.* Patient characteristics that affect the outcome of total hip arthroplasty: a review // *Can. J. Surg.* – 1998. – Vol. 41. – P. 188–195.
79. *Towheed T.E., Hochberg M.C.* Health-related quality of life after total hip replacement // *Semin Arthritis Rheum.* – 1996. – Vol. 26. – P. 483–491.
80. *Espehaug B., Havelin L.I., Engesaeter L.B. et al.* Patient satisfaction and function after primary and revision total hip replacement // *Clin. Orthop.* – 1998. – Vol. 351. – P. 135–148.
81. *Garellick G., Malchau H., Herberts P. et al.* Life expectancy and cost utility after total hip replacement // *Clin. Orthop.* – 1998. – Vol. 346. – P. 141–151.
82. *Brander V.A., Malhotra S., Jet J. et al.* Outcome of hip and knee arthroplasty in persons aged 80 years and older // *Ibid.* – 1997. – Vol. 345. – P. 67–78.
83. *Callahan C.M., Drake B.G., Heck D.A. et al.* Patients outcomes following tricompartmental total knee replacement: a meta-analysis // *JAMA.* – 1994. – Vol. 271. – P. 1349–1357.
84. *Callahan C.M., Drake B.G., Heck D.A. et al.* Patients outcomes following unicompartmental or bicompartamental knee arthroplasty: a meta-analysis // *J. Arthroplasty.* – 1995. – Vol. 10. – P. 141–150.
85. *Newman J.H., Ackroyd C.E., Shan N.A.* Unicompartmental or total knee replacement? Five-year results of a prospective, randomised trial of 102 osteoarthritic knees with unicompartmental arthritis // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1998. – Vol. 80. – P. 862–865.
86. *Kiebzak G.M., Vain P.A., Gregory A.M. et al.* SF-36 general health status survey to determine patient satisfaction at short-term follow up after totalhip and knee arthroplasty // *J. South. Orthop. Assoc.* – 1997. – Vol. 6. – P. 169–172.
87. *Hawker G., Wright J., Coyte P. et al.* Health related quality of life after knee replacement // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1998. – Vol. 80. – P. 163–173.
88. *Donnell S.T., Neyret P., Dejour H. et al.* The effect of age on the quality of life after knee replacement // *Knee.* – 1998. – Vol. 5. – P. 105–112.
89. *De Leeuw J.M., Villar R.N.* Obesity and quality of life after primary total knee replacement // *Ibid.* – P. 119–123.
90. *Lubitz R., Dittus R., Robinson R. et al.* Effects of severe obesity on health status 2 year after knee replacement // *J. Gen. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 11. – P. 145.
91. *Winiarsky R., Barth P., Lotke P.* Total knee arthroplasty in morbidly obese patients // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1998. – Vol. 80. – P. 1170–1174.
92. *Moseley J.B., O'Malley K., Petersen N.J. et al.* A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 81–88.
93. *Bradley J.D., Heilman D.K., Katz B.P. et al.* Tidal irrigation as treatment for knee osteoarthritis: a sham-controlled, randomized, double-blinded evaluation // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 100–108.
94. *Broughton N.S., Newman J.H., Baily R.A.S.* Unicompartmental replacement and high tibial osteotomy for osteoarthritis of the knee. A comparative study after 5–10 years follow-up // *J. Bone Joint Surg.* – 1986. – Vol. 78. – P. 447–452.
95. *Stukenborg-Colsman C., Wirth C.J., Lazovic D. et al.* High tibial osteotomy versus unicompartmental joint replacement in and for osteoarthritis of the knee unicompartmental knee joint osteoarthritis: 7–10-year follow-up prospective randomized study // *Knee.* – 2001. – Vol. 8. – P. 187–197.

ПОДАГРА

Подагра — системное заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, характеризующееся повышением содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемией), отложением уратов в суставных и/или околосуставных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением¹. Выявления гиперурикемии недостаточно для установления диагноза, так как лишь 10% лиц с гиперурикемией страдают подагрой. Для хронической подагры характерно образование тофусов. **МКБ-10: M10** Подагра.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Гиперурикемию выявляют у 4–12% населения, подагрой страдает 0,1% населения.
- Частота подагрического артрита в различных популяциях колеблется и составляет от 5 до 50 на 1000 мужчин и 1–9 на 1000 женщин, а число новых случаев в год — соответственно 1–3 на 1000 у мужчин и 0,2 на 1000 у женщин.
- Риск подагры нарастает по мере увеличения уровня мочевой кислоты: 5-летняя кумулятивная частота \diamond при нормальном уровне мочевой кислоты — 5/1000 \diamond 0,42–0,47 ммоль/л — 20/1000 \diamond 0,48–0,53 ммоль/л — 41/1000 \diamond 0,54–0,59 ммоль/л — 198/1000 \diamond >0,6 ммоль/л — 305/1000.
- Соотношение мужчин к женщинам составляет 2–7:1. Пик заболеваемости: 40–50 лет у мужчин, 60 лет и старше у женщин^{2–5}. До менопаузы женщины заболевают редко, возможно, за счёт воздействия эстрогенов на экскрецию мочевой кислоты.
- Острый приступ подагры у подростков и молодых людей наблюдают редко, обычно он опосредован первичным или вторичным дефектом синтеза мочевой кислоты.

Профилактика. Гипоурикемическая терапия (аллопуринол) проводится только у

пациентов, получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований^{А6}.

Скрининг не проводится^{С7}.

ДИАГНОСТИКА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- Основные клинические проявления подагры⁵ \diamond рецидивирующие атаки острого артрита \diamond накопление кристаллов уратов в тканях с образованием тофусов \diamond нефролитиаз \diamond подагрическая нефропатия.
- В развитии подагры выделяют 3 стадии \diamond острый подагрический артрит \diamond межприступная («интервальная») подагра \diamond хроническая тофусная подагра.

ОСТРЫЙ ПОДАГРИЧЕСКИЙ АРТРИТ

- Внезапное начало, быстрое нарастание интенсивных болей, как правило, в одном суставе, гиперемия кожи над суставом, припухлость и нарушение функции поражённого сустава.
- Чаще развивается в ночное время или ранние утренние часы, длительность атаки без лечения варьирует от 1 до 10 дней.
- Острый подагрический артрит может быть спровоцирован \diamond травмой \diamond приёмом алкоголя \diamond погрешностями в диете \diamond хирургическими процедурами \diamond обострением сопутствующих заболеваний \diamond локальным воспалением (например, при остеоартрозе).
- Более чем у половины больных первая подагрическая атака проявляется поражением первого плюснефалангового сустава стопы (эта локализация подагрического артрита характерна для 90% больных).
- Общие проявления: лихорадка и лейкоцитоз.
- Характерная особенность острого подагрического артрита — полное спонтанное выздоровление и отсутствие

симптомов между приступами до развития хронического подагрического артрита. Без лечения наблюдаются учащение атак, более затяжное течение, вовлечение в процесс новых суставов.

- Особенности подагрического артрита в зависимости от пола и возраста:
 - ◆ У мужчин преимущественно поражаются суставы стопы, особенно большого пальца (артрит большого пальца в 50% случаев является первым проявлением подагры; в целом развивается более у 80% пациентов).
 - ◆ У женщин в начале заболевания чаще развивается олиго- и полиартрит (по-видимому, это связано с возрастными особенностями, поскольку у женщин подагра развивается в более пожилом возрасте), чаще поражаются суставы кистей.
 - ◆ У лиц пожилого возраста чаще наблюдается полиартикулярный вариант начала подагрического артрита: поражение суставов верхних конечностей (включая мелкие суставы кистей), быстрое развитие тофусов. Развитие артрита часто ассоциируется с приёмом диуретиков⁸⁻¹⁰.

МЕЖПРИСТУПНАЯ ПОДАГРА И РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОДАГРИЧЕСКИЙ АРТРИТ

- В отсутствие лечения повторный приступ обычно развивается в течение 1-го года у 62%, 2 лет — у 78% пациентов.
- Характерно сокращение продолжительности бессимптомного периода, приступы становятся более тяжёлыми, затрагивают новые суставы, иногда имеют полиартикулярный мигрирующий характер.
- Воспаление периартикулярных тканей (связки, суставные сумки), образование единичных тофусов в тканях, обычно безболезненных.

ХРОНИЧЕСКАЯ ТОФУСНАЯ ПОДАГРА

- Развитие тофусов (часто множественных), хронического артрита, поражения почек, мочекаменной болезни.

- Локализация тофусов: подкожно или внутрикочно в области пальцев кистей и стоп, коленных суставов, на локтях, ушных раковинах, хотя тофусы могут образовываться практически в любых участках тела и во внутренних органах
 - ◆ У женщин в постменопаузе тофусы нередко располагаются в области узлов Гебердена
 - ◆ Иногда наблюдается изъязвление кожи над тофусами со спонтанным выделением содержимого в виде пастообразной белой массы.
- Раннее появление тофусов наблюдается ◊ при некоторых формах ювенильной подагры ◊ у принимающих диуретики женщин пожилого возраста ◊ при миелопролиферативных заболеваниях ◊ при некоторых заболеваниях почек, приводящих к выраженной гиперурикемии.

Почечные осложнения хронической гиперурикемии. Мочекаменная болезнь и хроническая уратная (подагрическая) нефропатия являются частыми проявлениями хронической подагры. У 20–40% пациентов наблюдаются протеинурия и «мягкая» артериальная гипертензия, реже нефросклероз, тяжёлая артериальная гипертензия, нарушение функции почек¹¹.

ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

- Осложнения фармакотерапии.
- Осложнения, связанные с сопутствующей патологией ◊ ожирение ◊ артериальная гипертензия ◊ гиперлипидемия, особенно гипертриглицеридемия ◊ атеросклеротическое поражение сосудов ◊ миелопролиферативные заболевания ◊ тяжёлый псориаз ◊ редкие генетические дефекты — недостаточность гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В СТАЦИОНАРЕ

- **Лабораторное исследование**
 - ◆ Определение сывороточного уровня мочевой кислоты ◊ гиперурикемия определяется у подавляющего боль-

шинства больных ♦ в период острой подагрической атаки имеет ограниченное диагностическое значение, так как почти у половины больных в этот период отмечается нормальный уровень^{12,13}.

- ♦ Определение концентрации мочевой кислоты в суточной моче не рекомендуется.
- **Исследование синовиальной жидкости**
 - ♦ В период острого приступа подагрического артрита происходит увеличение количества лейкоцитов (преимущественно нейтрофилов) до $10-20 \times 10^9/\text{л}$.
 - ♦ Более информативный метод для подтверждения диагноза — поляризационная микроскопия синовиальной жидкости и других тканей (например, тофусов), позволяющая обнаружить кристаллы уратов (размеры 3–30 мкм, характерная иглообразная форма, отрицательное двойное лучепреломление)^{14–16}. Однако чувствительность и специфичность этого теста низки (высокая частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов) вследствие недостаточной стандартизации метода^{С48}.
- **Биохимическое исследование** до назначения антигиперурикемической терапии: общий анализ крови, креатинин и глюкоза, печёночные пробы.
- **Инструментальное исследование** — рентгенография поражённых суставов ♦ симптом «пробойника» является типичным, но поздним рентгенологическим феноменом (рентгеннегативный внутрикостный тофус) ♦ в начале болезни могут выявляться неспецифические признаки — сужение суставной щели, деструкция суставной поверхности^{С17}.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ

Для постановки диагноза применяют классификационные критерии, разработанные Wallace et al.^{В18}.

А. Наличие характерных кристаллов мочевой кислоты в суставной жидкости.

Б. Наличие тофусов, содержание кристаллов мочевой кислоты в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопией.

В. Наличие 6 из 12 перечисленных ниже признаков:

1. Более одной атаки острого артрита в анамнезе.
2. Воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни.
3. Моноартрит.
4. Гиперемия кожи над поражённым суставом.
5. Припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе.
6. Одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава.
7. Одностороннее поражение суставов стопы.
8. Подозрение на тофусы.
9. Гиперурикемия.
10. Асимметричный отёк суставов.
11. Субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография).
12. Отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости.

Шесть и более клинических критериев выявлялись у 88% пациентов с подагрой, <3% пациентов с септическим артритом и 11% больных с пирофосфатной артропатией.

Дифференциальный диагноз подагрического артрита следует проводить с ♦ септическим артритом ♦ пирофосфатной артропатией ♦ реактивным артритом ♦ ревматоидным артритом ♦ обострением остеоартроза (эти заболевания часто сочетаются) ♦ псориатическим артритом.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ У РЕВМАТОЛОГА^{С20, 21}

- Подтверждение диагноза подагры.
- Наличие любого недифференцированного воспалительного артрита, особенно при подозрении на септический артрит.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ^{С7}

- Затянувшийся приступ подагрического артрита, неэффективность НПВП.

- Подбор антигиперурикемической терапии.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели терапии

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

Общие рекомендации

- **Обучение пациентов** ♦ устранение факторов риска обострения артрита: снижение веса, отказ от приёма алкоголя^{B22,23} ♦ детальная информация о характере клинических проявлений при остром подагрическом артрите и последствия неконтролируемой гиперурикемии ♦ необходимость быстрого купирования острого подагрического артрита (постоянно иметь при себе эффективный НПВП) ♦ информация о побочных эффектах лекарственной терапии.
- **Диета.** Малокалорийная и низкоуглеводная диета с включением полиненасыщенных жирных кислот приводит к снижению уровня мочевой кислоты^{C24}.

Тактика лечения острого подагрического артрита и осложнений, связанных с гиперурикемией, различны^{A7,25}.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА

- Для купирования острого приступа подагры используют НПВП, колхицин и ГК (локально и системно)^{A7,25,48}.
- Лечение следует начинать как можно раньше, предпочтительней в течение 24 ч от начала артрита.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

При отсутствии противопоказаний средством выбора являются НПВП в полных терапевтических дозах: индометацин

(25–50 мг 4 раза в день), напроксен (500 мг 2 раза в день), диклофенак (25–50 мг 4 раза в день), нимесулид (100 мг 2 раза в день)^{B26–32}.

- Различий по эффективности между НПВП не установлено.
- НПВП более эффективны, чем колхицин, у пациентов с длительно текущим острым артритом.
- У пациентов, имеющих сердечно-сосудистые факторы риска, не рекомендуется применять специфические ингибиторы ЦОГ-2 из-за увеличения риска сосудистых осложнений^{B33}.

КОЛХИЦИН

- Колхицин применяют редко из-за высокой частоты побочных эффектов (диарея, тошнота).
- Колхицин не следует назначать пациентам с тяжёлым поражением почек, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, поскольку увеличивается риск тяжёлых побочных эффектов.
- **Потенциальные показания:** неэффективность НПВП или наличие противопоказаний (например, лечение варфарином) для их назначения.
- **Тактика применения**
 - ♦ 0,5–0,6 мг п/о каждый час до купирования артрита или появления побочных эффектов или до достижения максимально допустимой дозы (6 мг) либо в 1-й день 3 мг (по 1 мг 3 раза после приёма пищи), на 2-й день 2 мг (по 1 мг утром и вечером), а затем по 1 мг/сут.
 - ♦ В некоторых случаях (особенно при обострении подагры в послеоперационном периоде) применяют колхицин в/в (не более 3 мг в 10–20 мл физиологического раствора вводят в течение 10–20 мин). В/в введение колхицина может привести к тяжёлым токсическим реакциям (миелосупрессия, почечная недостаточность, внутрисосудистая гиперкоагуляция, гепатонекроз, гипокальциемия, судороги, сердечная недостаточность).
 - ♦ Для профилактики обострений артрита в начале антигиперурикемичес-

кой терапии — 0,5–1,5 мг/сут (лицам пожилого возраста и с почечной недостаточностью следует назначать минимально эффективную дозу колхицина).

- Комбинированная терапия колхицином и НПВП не имеет преимуществ перед монотерапией^{25,34–36}.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- Применяют при наличии противопоказаний для назначения НПВП и колхицина.
- При поражении 1 или 2 суставов (при исключении септического артрита) — внутрисуставное введение триамцинолона (40 мг в крупные суставы, 5–20 мг в мелкие), или метилпреднизолона ацепоната (40–80 мг в крупные суставы, 20–40 мг в мелкие суставы), или бетаметазона (1,5–6 мг)^{37–38}.
- При множественном поражении суставов — системное назначение ГКС³⁹:
 - ♦ преднизолон 40–60 мг п/о в первый день, с последующим снижением дозы по 5 мг в каждый последующий день
 - ♦ триамцинолон 60 мг в/м или метилпреднизолон 50–150 мг в/в, при необходимости введение повторить через 24 ч.

АНТИГИПЕРУРИКЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Антигиперурикемическая терапия эффективно предотвращает рецидивирование подагрического артрита и развитие осложнений, связанных с неконтролируемой гиперурикемией^{40–47}.

• Показания

- ♦ учащение приступов до 2 и более в год;
- ♦ хроническая тофусная подагра.
 - На фоне лечения следует поддерживать концентрацию мочевой кислоты на уровне <400 мкмоль/л.
 - Антигиперурикемическая терапия должна проводиться в течение всей жизни.
 - Не начинать антигиперурикемическую терапию во время острой атаки артрита до полного купирования

атаки (если приступ артрита развился на фоне приёма антигиперурикемических ЛС, лечение следует продолжить).

- ♦ Рассмотреть вопрос о возможности использования колхицина для профилактики обострения артрита в начале антигиперурикемической терапии.

• Противопоказания

- Антигиперурикемическая терапия не применяется у пациентов с бессимптомной гиперурикемией (за исключением пациентов с гиперурикемией на фоне химиотерапии злокачественных новообразований).
- При наличии противопоказаний возможно применение небольших доз НПВП или ГК (в/м) в виде коротких курсов.
- Не применять урикозурические агенты у пациентов с нефролитиазом.
- **Эффективность** антигиперурикемической терапии определяется нормализацией уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, уменьшением частоты приступов подагры, рассасыванием тофусов, отсутствием прогрессирования уролитиаза.

АЛЛОПУРИНОЛ

- **Абсолютные показания** для назначения аллопуринола:

- ♦ частые атаки острого подагрического артрита,
- ♦ клинические и рентгенологические признаки хронического подагрического артрита,
- ♦ образование тофусов в мягких тканях и субхондральной кости,
- ♦ сочетание подагры с почечной недостаточностью,
- ♦ нефролитиаз,
- ♦ увеличение уровня мочевой кислоты в крови >780 мкмоль/л у мужчин и >600 мкмоль/л у женщин,
- ♦ суточная экскреция мочевой кислоты более 1100 мг,
- ♦ проведение цитотоксической терапии или рентгенотерапии при лимфопролиферативных опухолях.

• Рекомендации

- ♦ Для профилактики острых приступов артрита и тяжёлых побочных реакций терапию аллопуринолом начинают с небольшой дозы (50 мг/сут) и постепенно увеличивают до достижения нормоурикемии (под контролем уровня мочевой кислоты каждые 2 нед). При правильном подборе дозы аллопуринола снижение уровня мочевой кислоты должно составлять не более 10% от исходного в течение месяца.
- ♦ Эффективная доза аллопуринола колеблется в широких пределах (от 100 мг/сут до 900 мг/сут и более).
- ♦ Аллопуринол в дозе более 300 мг/сут назначают в несколько приёмов.
- ♦ При подборе дозы аллопуринола следует учитывать клиренс креатинина (при снижении клиренса менее 30 мл/мин необходимо уменьшить дозу аллопуринола).
- ♦ При отмене аллопуринола уровень мочевой кислоты возвращается к исходному в течение 3–4 дней.
- ♦ Лечение аллопуринолом сопряжено с развитием побочных эффектов (иногда тяжёлых – 5%) и должно проводиться под строгим контролем.

УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Определённым урикозурическим эффектом обладает антагонист рецепторов ангиотензина II – лозартан. Его применение особенно целесообразно у пациентов с гиперурикемией, индуцированной приёмом тиазидных диуретиков^{49–51}.

**ПЕРИОДИЧНОСТЬ
ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ**

- Осмотр каждые 3–6 мес.
- Определение уровня мочевой кислоты: в начале лечения – каждые 2–4 нед, в последующем – каждые 6 мес.
- Биохимическое исследование на фоне антигиперурикемической терапии: в начале лечения – каждые 3 нед, затем каждые 6 мес.

**ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ**

- Снижение концентрации мочевой кислоты.
- Снижение потребности в НПВП, колхицине и ГК.
- Снижение частоты подагрических атак, ведущих к потере трудоспособности.

ПРОГНОЗ

В целом прогноз при подагрическом артрите благоприятный, но в 20–50% случаев развивается уrolитиаз. Причиной смерти 18–25% больных подагрой является почечная недостаточность.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Насонова В.А., Барскова В.Г.* Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // Науч.-практ. ревматология. – 2004. – № 1. – С. 5–7.
2. *Hall A.P., Barry P.E., Dawber T.R., McNamara P.M.* Epidemiology of gout and hyperuricemia: A long term population study // Am. J. Med. – 1967. – Vol. 42. – P. 27.
3. *Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O.* Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study // Am. J. Med. – 1987. – Vol. 82. – P. 421.
4. *Langford H.G., Blaufox M.D., Borhani N.O. et al.* Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the hypertension Detection and Follow-up Program // Arch. Intern. Med. – 1987. – Vol. 147. – P. 645.
5. *Becker M.A.* Clinical manifestations and diagnosis of gout // Up To Date. – 2004. – Vol. 12.1.
6. *Mahmoud H.H., Leverger G., Patte C., Harvey E., Lascombes F.* Advances in the management of malignancy-associated hyperuricaemia // Br. J. Cancer. – 1988. – Vol. 77. – Suppl. 4. – P. 18–20 (PMID: 9647616).
7. *Teal G.P., Fuchs H.A.* Gout. Clinical Guidance from ACP. <http://www.pier.acponline.org>

8. *Doherty M., Dieppe P.* Aging and articular crystal // *Clinic in Rheumatic Diseases* / Ed. W.F. Kean. — 1986. — P. 98–100.
9. *Delbarre F., Braun S., St Georges-Chaumet F.* La goutte feminine (Analyse de quarante observations) // *Semin. Hop. Paris*. — 1967. — Vol. 43. — P. 623–633.
10. *Deesomchok U., Tumrasvin T.* A clinical comparison of females and males with gouty arthritis // *J. Med. Assoc. Thai.* — 1989. — Vol. 72, N 9. — P. 510–515.
11. *Rose B.D., Becker M.A.* Uric acid renal diseases // *Up To Date*. — 2004. — Vol. 12.1.
12. *Logan J.A., Morrison E., McGill P.E.* Serum uric acid in acute gout // *Ann. Rheum. Dis.* — 1997. — Vol. 56. — P. 696–697.
13. *Schlesinger N., Baker D.G., Schumacher H.R.Jr.* Serum uric acid during bouts of acute gouty arthritis // *J. Rheum.* — 1997. — Vol. 24, N 11. — P. 2265–2266.
14. *McCarty D.J.* Synovial fluid // *Arthritis and Allied Conditions* / Ed. W.J. Koopman. — 14th ed. — Philadelphia: Lippincott; Williams and Wilkins, 2001. — P. 83.
15. *Schumacher H.R., Smoylo A., Tse R.L., Maurer K.* Arthritis associated with apatite crystals // *Ann. Intern. Med.* — 1977. — Vol. 87. — P. 411.
16. *Dieppe P., Pascual E., Swan A.* The identification of crystals in synovial fluids: the EULAR quality control initiative // *Rheumatol. Eur.* — 1997. — Vol. 26/2. — P. 74–75.
17. *Nakayama D.A., Barthelemy C., Carrera G. et al.* Tophaceous gout: a clinical and radiographic assessment // *Arthritis Rheum.* — 1984. — Vol. 27.4 — P. 68–71.
18. *Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al.* Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout // *Ibid.* — 1977. — Vol. 20. — P. 895.
19. *Hasselbacher P.* Variation in synovial fluid analysis by hospital laboratories // *Ibid.* — 1987. — Vol. 30. — P. 637–642.
20. *Walker D.J., Young I., Hassey G.A. et al.* The acute gout in medical practice // *J. R. Coll. Physicians Lond.* — 1995. — Vol. 29. — P. 101–104.
21. *Wolfe F., Cathey M.A.* The misdiagnosis of gout and hyperuricemia // *J. Rheumatol.* — 1991. — Vol. 18. — P. 1232–1234.
22. *Faller J., Fox I.H.* Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover // *N. Engl. J. Med.* — 1982. — Vol. 307. — P. 1598–602.
23. *Vandenberg M.K., Moxley G., Breibach S.A., Roberts W.N.* Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate level than in nonalcoholics // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21. — P. 700–704.
24. *Dessein P.H., Shipton A.E., Stanwix A.E. et al.* Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum and lipoprotein levels in gout: a pilot study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59. — P. 539–543.
25. *Becker M.A.* Treatment of gout // *Up To Date*. — 2004. — Vol. 12.1.
26. *Smythe C.J., Percy J.* Comparison of indomethacin and phenylbutazone in acute gout // *Ann. Rheum. Dis.* — 1973. — Vol. 32, N 4. — P. 351–353.
27. *Rousti A., Vainio U.* Treatment of acute gouty arthritis with proquazone and indomethacin. A comparative double-blind trial // *Scand. J. Rheumatol.* — 1978. — Suppl. 21. — P. 15–17.
28. *Altman R.D., Honig S., Levin J.M., Lightfoot R.W.* Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: A multicenter, double blind comparative study // *J. Rheumatol.* — 1988. — Vol. 15. — P. 1422–1426.
29. *Weiner G.J., White S.R., Weitzner R.L., Rubenstein H.M.* Double blind study of phenoprofen versus phenylbutazone in acute gouty arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1979. — Vol. 22. — P. 425–426.
30. *Shrestha M., Morgan D.L., Moreden J.M. et al.* Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis // *Ann. Emerg. Med.* — 1995. — Vol. 26. — P. 682–686.

31. *Macagno A., Di Giorgio E., Romanowicz A.* Effectiveness of etodolac (Lodine) compared with naproxen in patients with acute gout // *Curr. Med. Res. Opin.* – 1991. – Vol. 12. – P. 423–429.
32. *Schumacher H.R., Boice J., Dahikh D.I. et al.* Randomized double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324. – P. 1488–1492.
33. *Насонов Е.Л.* Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2: вопросов больше, чем ответов // *ПМЖ.* – 2005. – № 13. – С. 383–391.
34. *Ahern M.J., Reid C., Gordon T.P.* Does colchicine work? Results of the first controlled study in gout // *Aust. N.Z. J. Med.* – 1987. – Vol. 17. – P. 301–304.
35. *Paulos H.E., Schlosstein L.H., Godfrey R.C. et al.* Prophylactic colchicine therapy in intercritical gout // *Arthritis Rheum.* – 1987. – Vol. 17. – P. 609–614.
36. *Ben-Chetrit E., Levy M.* Colchicine: 1998 update // *Semin. Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 28. – P. 48–59.
37. *Axelrod D., Preston S.* Comparison of parenteral adrenocorticotrophic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout // *Arthritis Rheum.* – 1988. – Vol. 31. – P. 803–805.
38. *Ritter J., Kerr L.D., Valeriano-Marcet J., Spiera H.* ACTH revisited: effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems // *J. Rheum.* – 1994. – Vol. 21. – P. 696–699.
39. *Groff G.D., Franck W.A., Raddatz D.A.* Systemic steroid therapy for acute gout: A clinical trial and review of the literature // *Semin. Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 19. – P. 329–336.
40. *Stuart R.A., Gow P.J., Bellamy N. et al.* A survey of current prescribing practices of anti-inflammatory and urate lowering drugs in gouty arthritis // *N.Z. Med. J.* – 1991. – Vol. 104. – P. 118–121.
41. *Ferraz M.B., Sato E.I., Nishie I.A., Visioni R.A.* A survey of current prescribing practices in gouty arthritis and symptomatic hyperuricemia in San Paulo, Brazil // *J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21, N 2. – P. 374–375.
42. *Rozenberg S., Lang T., Laatar A. et al.* Diversity of opinions on the management of gout in France. A survey of 750 rheumatologists // *Rev. Rhum. Engl. Ed.* – 1996. – Vol. 63. – P. 255–261.
43. *Schlesinger N., Johanson W.G.Jr, Jyoti Rao et al.* A survey of current evaluation and treatment of gout // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42, N 9. – Suppl. – P. S536.
44. *Perez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Calaaboza M. et al.* Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout // *Ann. Rheum. Dis.* – 1998. – Vol. 57. – P. 545–549.
45. *Weinberger A., Schreiber M., Sperling O., DeVeris A.* Comparative evaluation of uricouric and allopurinol treatment in a series of 183 gouty patients // *Int. Rev. Rheum.* – 1975. – Vol. 5. – P. 681.
46. *Li-Yu J., Clayburne G., Sieck M. et al.* Treatment of chronic gout. Can we determine when stores are depleted enough to prevent attacks of gout? // *J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 577–580.
47. *Beutler A., Rull M., Schlesinger N. et al.* Treatment with allopurinol decreases the number of acute gout attacks despite persistently elevated serum uric acid // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 595.
48. *Schlesinger N., Schumacher R.* Goutu // *Evidence-based Rheumatology. BMJ book / Ed. P. Tugwell, B. Shea.* – 2004. – P. 65–96.
49. *Bardin T.* Fenofibrate and losartan // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 497–498.
50. *Burner H., Roch-Ramel F., Brunner H.R.* Renal effects of angiotensin-II receptor blockade in normotensive subjects // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 49. – P. 1787–90.
51. *Carr A.A., Prisant L.M.* Losartan: first of a new class of angiotensin antagonists for the management of hypertension // *J. Clin. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 36. – P. 3–12.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — артрит неустановленной причины, продолжительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов.

МКБ-10: M08 Юношеский (ювенильный) артрит. **M08.0** Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (РФ+ и РФ-); **M08.1** Юношеский (ювенильный) анкилозирующий спондилит; **M08.2** Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом; **M08.3** Юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный); **M08.4** Юношеский (ювенильный) пауциартикулярный артрит; **M08.8** Другие ювенильные артриты; **M08.9** Юношеский артрит неуточнённый.

АББРЕВИАТУРЫ: ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит; РФ — ревматоидный фактор; АНФ — антинуклеарный фактор; СРБ — С-реактивный белок; ГК — глюкокортикостероиды; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ВВИГ — иммуноглобулин для в/в введения; ЛС — лекарственные средства, ЦОГ — циклооксигеназа.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЮРА — одно из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний у детей. Заболеваемость ЮРА составляет 2–16 случаев на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Распространённость ЮРА в разных странах составляет 0,05–0,6%^{1–5}. Распространённость ЮРА у детей до 18 лет на территории Российской Федерации — 62,3 на 100 000, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 000. У подростков распространённость ЮРА составляет 116,4 на 100 000 (у детей до 14 лет — 45,8 на 100 000), первичная за-

болеваемость — 28,3 на 100 000 (у детей до 14 лет — 12,6 на 100 000)^{6,7}. Чаще ревматоидным артритом болеют девочки. Смертность составляет 0,5–1%.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичную профилактику ЮРА не проводят.

СКРИНИНГ

Скрининг не проводят.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время в педиатрической ревматологии нет единого взгляда на терминологию и классификацию ЮРА^{1, 8–12}. Существует три термина и три соответствующих им классификации, которые за определёнными исключениями (табл. 1) являются эквивалентами друг друга: классификация ЮРА Американской ассоциации ревматологов¹³, классификация ювенильного хронического артрита Европейской лиги против ревматизма^{14–15} и классификация ювенильного идиопатического артрита Всемирной лиги ревматологических ассоциаций^{16–20} (см. табл. 1). Сравнительная характеристика классификационных критериев представлена в таблице 2.

Ювенильный ревматоидный (хронический, идиопатический) артрит — гетерогенное заболевание, которое нуждается в ранней диагностике и назначении адекватной терапии ещё до развития деструкции суставов и инвалидизации ребёнка.

ДИАГНОСТИКА

ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ

Всем больным с подозрением на ЮРА следует провести следующие исследования.

- Сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза.

Таблица 1. Классификации ювенильных артритов

Американская коллегия ревматологов (ACR)	Европейская лига против ревматизма (EULAR)	Международная лига ревматологических ассоциаций (ILAR)
Ювенильный ревматоидный артрит Системный Полиартикулярный Олиго(пауци)артикулярный	Ювенильный хронический артрит Системный Полиартикулярный Ювенильный ревматоидный артрит (РФ+) Олиго(пауци)артикулярный Ювенильный псориатический артрит Ювенильный анкилозирующий спондилит	Ювенильный идиопатический артрит Системный Полиартикулярный РФ– Полиартикулярный РФ+ Олигоартикулярный Персистирующий Распространившийся Псориатический артрит Артрит, сочетающийся с энтезитом Неклассифицированные артриты

Таблица 2. Характеристика классификационных критериев ювенильных артритов

Характеристики	ACR	EULAR	ILAR
Критерии	Клинические	Клинические и серологические (РФ)	Клинические и серологические (РФ)
	дебют и течение	только дебют	дебют и течение
Тип дебюта	Три	Шесть	Семь
Подтип течения	Девять	Нет	Два
Возраст дебюта артрита	≤16 лет	≤16 лет	≤16 лет
Длительность артрита, необходимая для постановки диагноза	≥6 нед	≥3 мес	≥6 нед
Включает ювенильный анкилозирующий спондилит	Нет	Да	Да
Включает ювенильный псориатический артрит	Нет	Да	Да
Включает воспалительные заболевания кишечника	Нет	Да	Да
Включает реактивный артрит	Нет	Нет	Нет
Исключение всех других болезней	Да	Да	Да

- Сбор анамнеза заболевания.
- Физикальное обследование.
- Лабораторные исследования:
 - ◆ клинический анализ крови (содержание эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ);
 - ◆ биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, трансаминазы, калий);
 - ◆ иммунологический анализ крови (концентрация СРБ, РФ, АНФ, АТ к ДНК);

- ◆ микробиологические исследования по показаниям;
- ◆ вирусологические исследования по показаниям (АТ к вирусам гепатитов В, С, ВИЧ);
- **Инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки и наиболее поражённых суставов).**

АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Больного следует расспросить о воздействии за 14–30 дней до начала заболевания факторов, которые могли спровоцировать развитие ЮРА. Они включают травмы, бактериальные и вирусные (в том числе ОРВИ) инфекции, профилактические прививки, инсоляцию, психические травмы. Следует оценить вариант дебюта ЮРА, который может носить системный, полиартикулярный, олигоартикулярный характер с поражением глаз или без такового. До развития клинически выраженного поражения суставов больной может жаловаться на ухудшение общего состояния, слабость, утреннюю скованность, артралгии, похудание, субфебрильную температуру тела.

Врачу необходимо провести осмотр, пальпацию всех групп суставов. При этом оценивают цвет кожи над суставом, местную температуру, функцию, наличие отёка и боли. Следует проверить объём пассивных и активных движений в суставах.

СТЕПЕНЬ АКТИВНОСТИ АРТРИТА: 0, I, II, III.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ

Необходимо определить функциональный класс больного (по Штейнбрюккеру) — см. *Ревматоидный артрит*.

СТАДИИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СУСТАВОВ (ПО ШТЕЙНБРОККЕРУ)

(Ревматоидный артрит)

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА^{1, 21, 22}

СИСТЕМНЫЙ ВАРИАНТ

Составляет 10–20% случаев ЮРА. Развивается в любом возрасте. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Диагноз системного варианта ЮРА устанавливают при наличии артрита, сопровождающегося или с предшествующей документированной лихорадкой в течение минимум 2 нед в сочетании с не менее чем двумя из следующих признаков: сыпь, серозит, генерализованная лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия.

Для постановки диагноза системного ЮРА следует оценить наличие и выраженность системных проявлений.

- Начало — острое или подострое.
- Лихорадка фебрильная или гектическая, подъёмы температуры тела преимущественно в утренние часы, часто сопровождаются ознобом, падение температуры — проливными потами.
- Сыпь пятнистая и/или пятнисто-папулёзная, линейная, не сопровождается зудом, не стойкая, появляется и исчезает в течение короткого времени, усиливается на высоте лихорадки, в ряде случаев сыпь может быть уртикарной или геморрагической.
- Поражение сердца обычно протекает по типу миоперикардита.
 - ◆ Поражение лёгких может протекать в форме пневмонита или плевропневмонита, реже фиброзирующего альвеолита.
 - ◆ При системном ЮРА возможно развитие васкулита, проявляющегося ладонным или подошвенным капилляритом, акроцианозом, ливедоподобными изменениями.
 - ◆ Лимфаденопатия.
 - ◆ Гепатоспленомегалия: пальпация может выявить увеличение печени, как правило, безболезненное, реже — селезёнки.

- Поражение суставов:
 - ◆ В ряде случаев поражение суставов развивается через несколько месяцев, а иногда и лет после дебюта системных проявлений. В клинической картине у таких больных преобладают артралгии и миалгии, усиливающиеся на высоте лихорадки.
 - ◆ У ряда больных развивается симметричный олиго-, реже полиартрит. В этих случаях поражаются преимущественно крупные (коленные, тазобедренные, голеностопные) суставы.
 - ◆ У части больных с начала болезни формируется полиартикулярное или генерализованное поражение суставов с вовлечением шейного отдела позвоночника, с быстрым развитием стойких деформаций и контрактур, гипотрофии мышц.

Лабораторные исследования

- Анализы крови.
 - ◆ Лейкоцитоз (до $30-50 \cdot 10^9/\text{л}$), иногда со сдвигом лейкоформулы влево (до 25–30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда — до миелоцитов), или повышение СОЭ до 50–80 мм/ч, гипохромная анемия, иногда тромбоцитоз, повышение концентрации СРБ в сыворотке крови.

Осложнения

- Сердечно-лёгочная недостаточность.
- Синдром активации макрофагов: резкое ухудшение состояния, гектическая лихорадка, полиорганная недостаточность, геморрагическая сыпь, кровотечение из слизистых оболочек, нарушение сознания вплоть до комы, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, лейкопения, снижение СОЭ, повышение концентрации триглицеридов, трансаминаз, фибриногена, продуктов деградации фибрина (ранний доклинический признак), снижение концентрации факторов свёртывания крови II, VII, X, в пункте красного костного мозга — большое количество макрофагов, фагоцитирующих гемопоэтические клетки. Возможен летальный исход. Развитие синд-

рома активации макрофагов могут спровоцировать бактериальные и вирусные инфекции, лекарственные препараты (НПВП, соли золота и др.).

- Амиллоидоз.
- Задержка роста особенно выражена при начале заболевания в раннем детском возрасте и полиартикулярном суставном синдроме.
- Инфекционные осложнения (бактериальный сепсис, генерализованная вирусная инфекция).

ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫЙ ВАРИАНТ

Составляет 30–40% случаев ЮРА. Подразделяется на два варианта в зависимости от наличия или отсутствия РФ. Иногда сопровождается субфебрильной лихорадкой и лимфаденопатией.

- Серопозитивный по РФ (РФ+) субтип (около 5–10% случаев).
 - ◆ Развивается в возрасте от 8 до 15 лет.
 - ◆ Чаще болеют девочки (80%).
 - ◆ Поражение суставов: симметричный полиартрит с поражением коленных, лучезапястных, голеностопных, а также мелких суставов кистей и стоп. Структурные изменения в суставах развиваются в течение первых 6 месяцев болезни с формированием анкилозов в мелких костях запястья уже к концу первого года болезни. У 50% пациентов развивается деструктивный артрит.
- Серонегативный по РФ (РФ–) субтип (менее 10% случаев).
 - ◆ Развивается в возрасте от 1 года до 15 лет.
 - ◆ Чаще болеют девочки (90%).
 - ◆ Поражение суставов: симметричный артрит крупных и мелких суставов, включая височно-нижнечелюстные и шейного отдела позвоночника. Течение артрита в большинстве случаев относительно доброкачественное, но у 10% пациентов развиваются тяжёлые деструктивные изменения в основном в тазобедренных и височно-нижнечелюстных суставах.

- Существует риск развития увеита.

Лабораторные исследования

Гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз (до $15 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ выше 40 мм/ч, может быть АНФ в невысоком титре. Повышена концентрация СРБ. Тест на РФ положительный при серопозитивном варианте ЮРА, отрицательный — при серонегативном.

Осложнения

- Сгибательные контрактуры суставов.
- Тяжёлая инвалидизация (особенно при раннем начале).
- Задержка роста (при раннем начале заболевания и высокой активности ЮРА).

ОЛИГОАРТИКУЛЯРНЫЙ ВАРИАНТ

Составляет около 50% случаев. По классификации ILAR подразделяется на 2 варианта:

- 1) персистирующий, при котором суставной синдром с дебюта и на протяжении всего периода заболевания протекает с поражением не более 4 суставов;
- 2) распространившийся, при котором первые 6 месяцев наблюдается олигоартикулярное поражение суставов, а в дальнейшем вовлекаются «новые» суставы.

Субтип с ранним началом (50% случаев олигоартикулярного варианта)

- Развивается в возрасте от 1 года до 5 лет.
- Болеют преимущественно девочки (85%).
- Поражение суставов: артрит коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставов, часто асимметричный. В 25% случаев течение быстро развивается деструкция суставов.
- Иридоциклит у 30–50% больных.

Лабораторные исследования: воспалительных изменений в крови может не быть; у 80% обнаруживают АНФ, РФ отрицательный.

Субтип с поздним началом (10–15% случаев)

- Развивается в возрасте 8–15 лет.
- Встречается преимущественно у мальчиков (90%).

- Поражение суставов: асимметричный артрит суставов преимущественно нижних конечностей — пяточные области, суставы стоп, тазобедренные суставы, возможно поражение крестцово-подвздошных сочленений.

- У 5–10% развивается острый иридоциклит.

Лабораторные исследования: гипохромная анемия, невыраженный нейтрофильный лейкоцитоз (до $15 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ выше 40 мм/ч. Повышена концентрация СРБ. Может быть АНФ в невысоком титре, РФ отрицательный. Высока частота обнаружения HLA-B27.

Осложнения раннего и позднего олигоартикулярных вариантов ЮРА:

- асимметрия роста конечностей в длину;
- осложнения увеита: катаракта, глаукома, слепота;
- инвалидизация по состоянию опорно-двигательного аппарата, глаз.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Согласно классификации ILAR, к ювенильному идиопатическому артриту также относят артрит, сочетающийся с энтезитом, и псориатический артрит.

- **Артрит, сочетающийся с энтезитом:** в эту категорию включают детей, у которых артрит сочетается с энтезитом или не менее чем с двумя из следующих критериев: боли в крестцово-подвздошных сочленениях; боли в позвоночнике воспалительного характера; наличие HLA-27; наличие в семейном анамнезе переднего увеита с болевым синдромом, спондилоартропатий или воспалительного заболевания кишечника; передний увеит, сопровождающийся болевым синдромом, покраснением глазного яблока или светобоязнью.
- **Псориатический артрит:** в эту категорию включают детей с псориазом и артритом, детей с артритом и семейным анамнезом, отягощённым по псориазу у родственников первой линии родства, с дактилитом и другими поражениями ногтевой пластинки. Для характе-

ристики артрита используют следующие критерии: возраст начала, характер артрита (симметричный или асимметричный), течение артрита (олиго- или полиартрит), наличие АНФ, увеита.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагноз основывается на применении классификационных критериев ЮРА Американской ревматологической ассоциации, ЮХА (EULAR) или ЮИА ILAR, которые представлены в таблице 2.

В диагноз выносят вариант ЮРА, степень активности, позитивность/негативность по РФ, стадию рентгенологических изменений, функциональный класс, а также осложнения заболевания и терапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика ЮРА рассматривается в таблице 3.

ПОКАЗАНИЯ

К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Окулист: все больные с поражением суставов, снижение остроты зрения.

Эндокринолог: выраженный синдром Кушинга, нарушение роста.

Отоларинголог: очаги хронической инфекции в носоглотке.

Стоматолог, ортодонт: кариес, ксеростомия, нарушение роста челюстей, зубов и прикуса.

Фтизиатр: положительная реакция Манту, лимфаденопатия, в т.ч. патология внутригрудных лимфоузлов.

Гематолог: тяжёлые системные проявления с гематологическими нарушениями.

Ортопед: функциональная недостаточность суставов, нарушение роста костей в длину, подвывихи, разработка реабилитационных мероприятий.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ЮРА

Нозология	Суставной синдром	Примечание
1	2	3
Острая ревматическая лихорадка	Полиартралгии без видимых изменений в суставах, ревматический артрит — симметричное поражение крупных суставов нижних конечностей без деформаций, носит мигрирующий характер, быстро купируется на фоне терапии НПВП и ГК. Развивается через 2,5–3 нед после острой стрептококковой инфекции	
Реактивные артриты	Развиваются в сроки от 1,5–2 нед до 6 нед после перенесённых инфекционных заболеваний мочеполовых органов, вызванных хламидиями, или диареи, вызванной иерсиниями, сальмонеллами, шигеллами и др. Асимметричное поражение суставов, чаще нижних конечностей: коленных, голеностопных, мелких суставов стоп; односторонний	Иерсиниоз нередко протекает с лихорадкой, сыпью, артралгиями, артритом и может ошибочно трактоваться как системный вариант ЮРА. Характерная особенность иерсиниоза — шелушение кожи ладоней и стоп. Симптомокомплекс, включающий уретрит, конъюнктивит, артрит, поражение

1	2	3
Септический артрит	<p>сacroилеит; тендовагинит пяточного сухожилия; подошвенный фасцит; периостит пяточных бугров</p> <p>Начинается остро. Чаще протекает как моноартрит, с выраженной интоксикацией, повышением температуры, наличием лабораторных показателей острого воспаления, что не типично для олигоартрита с ранним началом</p>	<p>кожи и слизистых оболочек (дистрофия ногтей с кератозом, кератодермия на ладонях и подошвах), наличие HLA-B27, называется болезнью Райтера</p> <p>Применение противовоспалительных и жаропонижающих средств может уменьшать выраженность клинических проявлений</p>
Псориатический артрит	<p>Асимметричный олиго- или полиартрит с поражением дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп или крупных суставов (коленного, голеностопного). Спондилоартритический вариант с сacroилеитом, поражением позвоночника и в сочетании с периферическим артритом. Может протекать в виде тяжёлого деструктивного (мутилирующего) артрита с резорбцией костной ткани, разнонаправленными вывихами и подвывихами суставов, костными анкилозами</p>	<p>Присутствуют типичные псориатические изменения кожных покровов и ногтей. Следует принимать во внимание наличие псориаза у родственников первой степени родства</p>
Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит	<p>Поражение суставов нижних конечностей (тазобедренных и коленных), частое развитие энтезитов, теносиновитов</p>	<p>Наличие HLA-B27, энтезопатий. Симптомы поражения позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений появляются обычно спустя несколько лет. Прогрессирование процесса с анкилозированием крестцово-подвздошных сочленений</p>
СКВ	<p>В начальный период болезни — полиартралгии летучего характера и несимметричное поражение суставов. В разгар болез-</p>	<p>Подтверждается наличием типичной эритемы лица, полисерозита (чаще плеврита), нефрита, поражения ЦНС,</p>

1	2	3
Системная склеродермия	<p>ни — симметричное поражение суставов, не сопровождающееся эрозиями и стойкими деформациями, утренней скованностью</p> <p>Артралгии, переходящие в подострый или хронический артрит, суставы поражаются симметрично. В процесс вовлекаются мелкие суставы кистей и лучезапястные суставы с минимальными экссудативными проявлениями, но выраженным уплотнением мягких тканей, развитием сгибательных контрактур, подвывихами</p>	<p>лейкопении и тромбоцитопении, волчаночного антикоагулянта, АНФ, АТ к ДНК, АТ к ФЛ</p> <p>Сочетается с характерными кожными и рентгенологическими изменениями</p>
Геморрагический васкулит (болезнь Шёнлейна—Геноха)	<p>Артралгии или артрит, полиморфная, преимущественно геморрагическая сыпь на нижних конечностях, крупных суставах, ягодицах. Суставной синдром нестойк</p>	<p>Сочетается с абдоминальным и почечным синдромом</p>
Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона	<p>Периферический асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей</p>	<p>Спондилит, сакроилеит связаны с активностью основного заболевания. Высокая частота обнаружения HLA-B27</p>
Туберкулёз	<p>Моноартрит преимущественно коленного или тазобедренного суставов. Выраженные артралгии. Возможно поражение позвоночника, коксит. Развиваются диффузный остеопороз, краевые дефекты костей, редко — ограниченная костная полость с наличием секвестра; остеолитические изменения. Возможен реактивный полиартрит на фоне висцерального туберкулёза</p>	<p>Положительные туберкулиновые пробы</p>
Болезнь Лайма	<p>Преимущественно моно- или олигоартрит, обычно — со значительным выпотом в полость сустава</p>	<p>Анамнестические указания на предшествующие артриты за несколько недель или месяцев клещевую мигрирующую эритему; поражение нервной системы, сердца</p>

1	2	3
Вирусные артриты	Кратковременный, полностью обратимый	Наблюдают при остром вирусном гепатите, краснухе, эпидемическом паротите, оспе, арбовирусной инфекции, инфекционном мононуклеозе
Гипертрофическая остеоартропатия (синдром Мари–Бамбергера)	Дефигурация пальцев в виде «барабанных палочек», гипертрофические периоститы длинных трубчатых костей, артралгии или артриты с выпотом в полость суставов. Симметричное поражение дистальных суставов верхних и нижних конечностей (запястье, предплюсна, коленные суставы)	Наблюдают при туберкулёзе, фиброзирующем альвеолите, раке лёгкого, саркоидозе
Гемофилия	Кровоизлияния в суставы с последующей воспалительной реакцией и выпотом. Поражаются коленные суставы, реже — локтевые, голеностопные, лучезапястные, плечевые и тазобедренные суставы. Сравнительно редко поражаются суставы кистей, стоп, межпозвонковые суставы	Выявляют в раннем детском возрасте
Лейкозы	Оссалгии, летучие артралгии, несимметричный артрит с резкими постоянными болями в суставах, экссудативным компонентом и болевыми контрактурами	При системных вариантах ЮРА обязательно исключают лейкоз
Неопластические процессы (нейробластома, саркома, остеонидная остеома, метастазы при лейкозах)	Могут сопровождаться миалгиями, оссалгиями, артралгиями, моноартритом. Характерны выраженный болевой синдром в периакуляриальных областях, тяжёлое общее состояние, не коррелирующее с активностью артрита	Сочетается с типичными гематологическими и рентгенологическими изменениями
Гипотиреоз	Артралгии с небольшим отёком мягких тканей и невоспалительным выпотом в полость сустава. Поражаются коленный, голеностопный суставы и суставы кистей, может развиваться симптом запястного канала	Нарушение формирования скелета, замедление роста длинных трубчатых костей и остеопороз. Выражены мышечная слабость, миалгии

Генетик: множественные малые аномалии развития, синдром дисплазии соединительной ткани.

ЛЕЧЕНИЕ

ЦЕЛИ ТЕРАПИИ

- Подавление воспалительной и иммунологической активности процесса.
- Купирование системных проявлений и суставного синдрома.
- Сохранение функциональной способности суставов.
- Предотвращение или замедление деструкции суставов, инвалидизации пациентов.
- Достижение ремиссии.
- Повышение качества жизни больных.
- Минимизация побочных эффектов терапии.

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- Подозрение на развитие ЮРА.
- Развитие системных проявлений (лихорадка, поражение сердца, лёгких).
- Выраженное обострение.
- Подбор терапии.
- Отсутствие эффекта при амбулаторном лечении обострения.
- Присоединение интеркуррентной инфекции.
- Проведение реабилитационных мероприятий в периоды обострения поражения суставов (особенно при поражении тазобедренных суставов).

Подтверждение диагноза и отработку тактики терапии следует проводить в специализированном детском ревматологическом отделении.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

РЕЖИМ

В периоды обострения заболевания следует ограничивать двигательный режим ребёнка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана, поскольку способствует развитию контрактур, атрофии мышц, усугублению остеопороза, быстрому развитию

анкилоза. Дозированные физические нагрузки способствуют сохранению функциональной активности суставов. Полезны езда на велосипеде, плавание, прогулки. Бег, прыжки, активные игры нежелательны. Рекомендуют сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении, спать на жёстком матрасе и тонкой подушке. Исключают психоэмоциональные перегрузки, пребывание на солнце.

ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНОГО

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Их необходимо детально информировать о достоинствах и побочных эффектах ЛС, необходимости регулярного приёма препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене ЛС и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, упражнениям лечебной физкультуры.

ДИЕТА

У больных, получающих глюкокортикостероиды, ограничивают употребление углеводов и жиров, предпочтительна белковая диета. Для профилактики остеопороза рекомендуют диету с повышенным содержанием кальция и витамина D.

ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

- Важнейший компонент лечения ЮРА.
- Необходимы ежедневные упражнения для увеличения объёма движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы.
- При поражении тазобедренных суставов назначают тракционные процедуры на поражённую конечность после предварительной консультации ортопеда, хождение на костылях. В период

развития коксита и асептического некроза головок бедренных костей передвижение больного без костылей противопоказано.

- Лечебную физкультуру (ЛФК) нужно проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Применяют статические ортезы типа шин, лонгет, стелек и динамические ортезы в виде лёгких съёмных аппаратов. При применении статических ортезов иммобилизация должна быть прерывистой — их следует носить или надевать в свободное от занятий время и в течение дня обязательно снимать для стимуляции мышечной системы во время физических упражнений, занятий, трудотерапии. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника необходимо ношение корсета или реклинирующей системы, при поражении суставов шейного отдела позвоночника — головодержателя (мягкого, жёсткого).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Лекарственную терапию ЮРА можно подразделить на два вида: симптоматическую (НПВП и ГК) и патогенетическую — базисная противовоспалительная терапия (БПВП). Применение НПВП и ГК способствует быстрому уменьшению боли и воспалительного процесса в суставах, улучшению функции, но не предотвращает прогрессирования деструкции суставов. Терапия БПВП приостанавливает развитие деструкции, уменьшает инвалидизацию.

При выборе лекарственных средств в педиатрической практике следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам, зарегистрированным к применению у детей.

При выборе лекарственных средств в педиатрической практике следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам, зарегистрированным к применению у детей.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Монотерапия НПВП проводится у пациентов с неструктивным лимитированным поражением суставов без системных проявлений либо на ранних стадиях болезни не более 6–12 нед до окончательной верификации диагноза Полиартикулярный или системный вариант ЮРА, высокая активность заболевания, как правило, требуют сочетания НПВП с иммуносупрессивными препаратами. Дозировки основных НПВП представлены в таблице 4. Во избежание развития побочных реакций при сочетанном приёме БПВП и НПВП дозировку последних снижают в два раза.

Целесообразно применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам^{B23} — детям старше 15 лет нимесулид^{C24,25} — детям старше 2 лет) с целью уменьшения побочных эффектов со стороны ЖКТ и почек. Детям старше 5 лет в качестве

Таблица 4. Нестероидные противовоспалительные препараты

Препарат	Доза, мг/кг/сут	Максимальная доза, мг/сут	Кратность приёма
Диклофенак	2–3	100–150	2–3
Индометацин	1–2	100	2–3
Напроксен	15–20	750	2
Нимесулид	3–5	300	2–3
Мелоксикам (у детей старше 15 лет)	0,15–0,2	15	1–2
Пироксикам	0,3–0,6	20	1–2
Ибупрофен	35–40	1200–1800	2–4
Ацетилсалициловая кислота	75–90	3000	3–4

препаратов первой линии показаны диклофенак^{B26} и напроксен^{B23, 27, 28, 32}. Применение ацетилсалициловой кислоты в настоящее время малооправдано, поскольку в арсенале НПВП имеется достаточно лекарственных средств с лучшим профилем эффективности и переносимости^{B32}. НПВП могут провоцировать развитие ДВС-синдрома или синдрома активации макрофагов, поэтому нужно с осторожностью применять их во время обострений системных проявлений ЮРА^P, а при применении ацетилсалициловой кислоты следует помнить о высоком риске развития синдрома Рейе.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Пероральный приём глюкокортикоидов

- Решение о назначении ребёнку с ЮРА пероральных ГК должно быть тщательно взвешенным и учитывать наличие у больного ярких системных проявлений, высокой персистирующей активности, недостаточного эффекта от НПВП и внутрисуставного и/или внутривенного введения ГК
- Следует помнить, что назначение ГК детям до 5 лет (и особенно до 3 лет), а также в препубертатном возрасте может привести к остановке роста и подавлению пубертатного ростового скачка.
- В случае назначения ГК доза преднизолона не должна превышать 0,2–0,5 мг/кг/сут^{D21, 22, 33}, а суточная доза — 15 мг; ГК обязательно сочетают с иммунодепрессантами и другими видами лечения (см. ниже). Максимальную дозу ГК следует принимать не больше месяца после достижения ремиссии. В дальнейшем дозу ГК постепенно снижают до поддерживающей по схеме, с последующей их отменой. Приём преднизолона в дозах выше 0,5 мг/кг/сут более 6 мес приводит к развитию тяжёлых, часто необратимых побочных эффектов.
- Скорость снижения дозы ГК зависит от исходной суточной дозы^{D22, 33}.
 - ◆ Более 15 мг: снижать по 1,25 мг 1 раз в 3–4 дня.

- ◆ 15–10 мг: снижать по 1,25 мг 1 раз в 5–7 дней.
- ◆ 10–5 мг: альтернирующее снижение — по чётным дням ребёнок принимает преднизолон в исходной дозе, по нечётным — на 1/8 таблетки (0,625 мг) меньше. Такой режим приёма сохраняют в течение 7–10 дней. При отсутствии синдрома отмены 1/8 таблетки можно отменить. В течение последующих 7–10 дней ребёнок принимает постоянную (после отмены 1/8 таблетки) дозу преднизолона.
- ◆ С 5 мг и до полной отмены — альтернирующее снижение. По чётным дням ребёнок принимает преднизолон в исходной дозе, по нечётным — на 1/8 таблетки (0,625 мг) меньше. Такой режим приёма сохраняют в течение 14 дней. При отсутствии синдрома отмены 1/8 таблетки можно отменить. В течение последующих 4 нед ребёнок принимает постоянную дозу преднизолона.
- Снижение дозы и отмена преднизолона могут сопровождаться развитием синдрома отмены, особенно у больных, длительно получавших препарат. Синдром отмены проявляется миалгиями, артралгиями, мышечной дрожью, лихорадкой, тошнотой, рвотой, депрессией. С целью заместительной терапии при синдроме отмены ГК проводят внутрисуставное введение ГК при наличии активного синовита и/или минипульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 5 мг/кг на введение.
- Отмена преднизолона, назначенного в дозе 1,0 мг/кг/сут и выше, у больных с системным вариантом ЮРА в течение 2–4 месяцев после достижения терапевтического эффекта, противопоказана^{D33}. Дозу ГК можно начинать медленно снижать только после купирования активности системных проявлений и экссудативных изменений в суставах на фоне введения ВВИГ и клинически значимого эффекта терапии иммунодепрессантами продолжительностью не менее 1 мес.

• Длительный приём ГК даже в низких дозах вызывает развитие серьёзных, иногда необратимых последствий^{D33, 34}. Чем дольше пациенты принимают ГК, тем более выражены у них побочные эффекты. Обеспечить быстрое достижение необходимого терапевтического эффекта без неблагоприятных последствий терапии могут внутривенный и внутрисуставной пути введения ГК. Для профилактики остеопороза на фоне лечения ГК обязателен приём препаратов кальция (500–1000 мг) и витамина D (400 МЕ)^{A35}. Для предупреждения развития глюкокортикоидного остеопороза приём ГК целесообразно сочетать с препаратами кальция^{A36}.

Локальная терапия глюкокортикоидами

Локальная терапия ГК быстро купирует воспалительные изменения в суставах, сохраняя их функциональную активность^{C21, 37, 38}. Благодаря системному эффекту снижается общая воспалительная активность заболевания, активность системных проявлений, купируются воспалительные изменения в непунктируемых суставах.

Для внутрисуставных инъекций используются ГК пролонгированного действия: метилпреднизолон, бетаметазон, триамцинолон (табл. 5). У больных с олигоартритом внутрисуставные инъекции ГК предотвращают диспропорциональный рост нижних конечностей^{D39}.

Локальная терапия ГК — эффективная альтернатива пероральному приёму преднизолона у больных системным ЮРА с нетяжёлыми системными проявлениями

ми^{D40, 41}. Введение ГК следует проводить не чаще 1 раза в 1–3 мес в один и тот же сустав. Необходимо избегать применения препаратов триамцина в мелкие и средние суставы, а также суставы «не синовиального» типа во избежание развития атрофии мягких тканей. Не показано введение в тазобедренные суставы при аллергосептическом варианте ЮРА (могут спровоцировать и/или усилить аваскулярный некроз головок бедренных костей)^{D42}.

Пулс-терапия метилпреднизолоном

Пулс-терапия быстро подавляет активность воспалительного процесса у больных, резистентных к предшествующей терапии^{C22, 42, 43}. У больных с жизнеугрожающим состоянием показано использование ГК в виде пульс-терапии преимущественно метипредом. Расчётная доза препарата составляет 15–20 мг/кг веса ребёнка на одно введение. Пульс-терапия проводится как в виде однократного курса, состоящего из 3 дней, в один из которых (как правило, во второй) добавляется циклофосфан 0,4 г/м², так и программного — каждые 1–3 месяца в течение 1 года. Альтернативой традиционной методике пульс-терапии является «мини-пульс-терапия»^{21, 33, 44}, при которой начальная максимальная доза — 5–15 мг/кг на введение ежедневно в течение 3 дней. В дальнейшем дозу препарата снижают на 62,5 мг 1 раз в 2–3 дня до полной его отмены. Примерная схема пульс-терапии метилпреднизолоном: 3 дня по 250 мг, 2 дня по 187,5 мг, 2 дня по 125 мг, 2 дня по 93,75 мг, 2 дня по 62,5 мг с последующим перехо-

Таблица 5. Дозы ГК для внутрисуставного введения

Размер	Сустав	Количество препарата, мл*
Крупные	Коленные, плечевые, голеностопные	1,0
Средние	Локтевые, лучезапястные, голеностопные	0,5–0,7
Мелкие	Межфаланговые, пястно-фаланговые	0,1–0,2

* В 1 мл растворов метилпреднизолона, бетаметазона, триамцинолона содержится 40, 7 и 40 мг препарата соответственно.

дом на внутримышечное введение мелипреднизолона по схеме: 2 дня по 60 мг, 2 дня по 40 мг, 2 дня по 20 мг, бетаметазона 7 мг 1 день. В зависимости от состояния больного возможна коррекция схемы пульс-терапии.

БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Терапия БПВП должна быть дифференцированной, длительной и непрерывной^{21,22,33,45–47}. Её следует начинать сразу после верификации диагноза и проводить в течение первых 3–6 мес болезни. Отменить препарат можно в том случае, если больной находится в состоянии клинко-лабораторной ремиссии не менее 1–2 лет. Необоснованная отмена БПВП у большинства больных вызывает обострение заболевания.

Метотрексат

Наиболее эффективен при олиго- и полиартикулярных вариантах ЮРА^{A22, 48–56}. У большинства больных с системными вариантами ЮРА метотрексат в стандартных дозах существенно не влияет на выраженность системных проявлений и требует применения более высоких доз. Эффективной терапевтической дозой^{A48,56} является 10–12 мг/м²/нед. Начальная доза составляет 5–7,5 мг/м²/нед, увеличивают её постепенно — по 1,25 мг 1 раз в неделю под контролем биохимического и общего анализов крови. Эффект оценивают через 8–12 нед. При недостаточной эффективности препарата возможно увеличение дозы до 15–20 мг/м²/нед, при этом целесообразно использовать парентеральный (внутримышечный или подкожный) способ введения в целях повышения биодоступности препарата^{B56–63}. Для уменьшения побочных эффектов препарата следует принимать фолиевую кислоту по 5 мг в неделю или 1 мг в сутки в дни, свободные от приёма метотрексата^{B64–66}.

Сульфасалазин

Наиболее эффективен у больных с поздним олигоартикулярным и полиарти-

кулярным ЮРА^{B22,67}. Доза — 30–40 мг/кг/сут. Клинический эффект наступает на 4–8-й неделе лечения. Начинать лечение следует с дозы 125–250 мг/сут (в зависимости от массы тела ребёнка), постепенно достигая терапевтической (по 125 мг в 5–7 дней) в течение 3–4 нед.

Циклоспорин

Циклоспорин наиболее эффективен при системном ЮРА, снижает скорость нарастания структурных изменений в суставах вне зависимости от динамики лабораторных показателей активности. Купирует проявления острого коксита, стимулирует репарацию хряща и кости при асептическом некрозе головок бедренных костей ГК^{C21,33}. Позволяет снизить дозу пероральных ГК^{C71}. Эффективен для лечения увеита. Дозировка составляет 3,5–5,0 мг/кг/сут. Эффект развивается через 1–3 мес и достигает максимума в течение 6–12 мес^{C68, 69, 70}.

Гидроксихлорохин (5–6 мг/кг/сут), **пеницилламин** (10 мг/кг/сут) уступают в эффективности метотрексату, применение **солей золота** в педиатрической практике малоприемливо в силу избирательной эффективности преимущественно при полиартикулярном серопозитивном варианте заболевания^{B 72, 73}.

Такие препараты как циклофосфамид, хлорамбуцил, азатиоприн используют для лечения ЮРА достаточно редко в связи с высокой частотой тяжёлых побочных эффектов (лейкопения, инфекции, бесплодие, риск развития злокачественных новообразований).

Лефлуноמיד

В настоящее время в России препарат не зарегистрирован к применению у детей, но имеются обнадеживающие результаты зарубежных клинических исследований при ЮРА^{B74}, а также очень большой позитивный опыт применения препарата при ревматоидном артрите взрослых^{A75}. Препарат показан при тяжёлом, резистентном к классическим

БПВП ЮРА. Расчётной терапевтической дозой является 0,3–0,6 мг/кг/сут.

ИММУНОГЛОБУЛИН ДЛЯ В/В ВВЕДЕНИЯ

Препарат нормального поливалентного IgG. Стандартный ВВИГ содержит 96% IgG, нестандартный — IgG, IgM, IgA.

- При полиартикулярном варианте ВВИГ вводят в дозе 1,5–2,0 г/кг на введение 2 раза в месяц в течение 2 мес, далее ежемесячно в течение последующих 6 мес. Однако эффект быстро теряется после отмены препарата^{Б76,77}.
- При системных вариантах ЮРА ВВИГ вводят в дозе 0,7–1 г/кг на курс: эффективен в отношении системных проявлений, вероятно, снижает риск развития интеркуррентных инфекций^{Д33,78}, но не влияет на течение артрита.
- ВВИГ противопоказан при селективном дефиците IgA.

Инфликсимаб

Инфликсимаб — моноклональные АТ к ФНО- α (см. *Ревматоидный артрит*). Изучается возможность применения инфликсимаба при тяжёлых, резистентных к классическим БПВП формах ЮРА^{С79–83}. В настоящее время препарат не зарегистрирован к применению у детей. У детей старше 16 лет в клинических испытаниях показана высокая эффективность препарата^{Б84,85}. Инфликсимаб в ряде случаев оказывает быстрый выраженный противовоспалительный эффект уже после первого введения.

Тактика назначения: 0, 2-, 6-я неделя и далее каждые 8 нед. Дозировка — 3–20 мг/кг на введение. Начинать целесообразно с дозы 3 мг/кг. В случае недостаточной эффективности продолжают вводить препарат по указанной схеме, но повышают дозировку; либо уменьшают интервал между введениями до 4–5 нед и при необходимости увеличивают дозу. Лечение инфликсимабом сочетают с приёмом метотрексата в дозе 7,5–10 мг/м² в неделю.

Перед началом лечения необходимо провести туберкулиновую пробу. В случае положительной или сомнительной туберкулиновой пробы лечение инфликсимабом проводить не следует.

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Цель комбинированной терапии — преодоление резистентности к предшествующей монотерапии БПВП.

- Метотрексат 7,5–10 мг/м²/нед и циклоспорин 4,4–4,5 мг/кг/сут^{Д21, 33, 86}. Комбинированная терапия метотрексатом и циклоспорином существенно снижает скорость прогрессирования деструкции в суставах по сравнению с монотерапией указанными препаратами (данные у взрослых)^{Б87}.

Показания:

- ♦ сохранение высокой активности воспалительного процесса у больных системным ЮРА, получающих только метотрексат или циклоспорин;
- ♦ развитие коксита с асептическим некрозом костей, образующих тазобедренный сустав, или без него у больных, получающих метотрексат;
- ♦ развитие увеита у больных с олиго- и полиартикулярным ЮРА, получающих метотрексат;
- ♦ сохранение высоких лабораторных показателей активности заболевания у больных системным ЮРА при хорошем клиническом эффекте лечения циклоспорином.
- Циклоспорин 4,4–4,5 мг/кг/сут и сульфасалазин 30–40 мг/кг/сут.

Показания:

- ♦ развитие увеита у больных с олиго- или полиартикулярным вариантом ЮРА, получающих сульфасалазин;
- ♦ развитие коксита у больных с олигоартритом с поздним началом, получающих сульфасалазин.
- Метотрексат 7,5–10 мг/м²/нед и сульфасалазин 30–40 мг/кг/сут.

Показания:

- ♦ персистирующая активность воспалительного процесса у больных с по-

лиартикулярными вариантами ЮРА, получающих метотрексат;

- ♦ прогрессирование поражения суставов у больных с олигоартритом с поздним началом, получающих сульфасалазин.
- Метотрексат 7,5–10 мг/м²/нед и гидроксихлорохин 5–7 мг/кг/сут.

Показания:

- ♦ сохраняющаяся активность воспалительного процесса у больных с олиго- и полиартритом без поражения глаз, получающих метотрексат.

Лечение отдельных форм ЮРА описано в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ювенильного ревматоидного артрита Союза педиатров России (www.klinrek.ru).

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО

Ведение больных ЮРА в амбулаторно-поликлинических условиях должен осуществлять детский ревматолог, детский кардиоревматолог или врач-педиатр, прошедший цикл тематического усовершенствования по детской ревматологии, с учётом рекомендаций специализированного ревматологического отделения. Госпитализация показана всем детям с впервые установленным диагнозом, для его подтверждения и выработки тактики терапии. В дальнейшем детям с системными вариантами ЮРА госпитализация целесообразна не менее 3 раз в год для проведения полного обследования и при необходимости коррекции терапии. Обязательна госпитализация в случае обострения системных проявлений. Детей с олиго- и полиартикулярным ЮРА госпитализируют в плановом порядке 1–2 раза в год, а также при обострении заболевания, которое не удаётся купировать в амбулаторных условиях.

- Консультацию районного ревматолога необходимо осуществлять 1 раз в месяц для оценки клинических проявлений и переносимости терапии.
- При лечении БПВП 1 раз в 2 недели проводят клинический (содержание

эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) и биохимический (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) анализы крови. При снижении содержания лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нижней границы нормы и повышении концентрации мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше верхней границы нормы иммунодепрессанты отменяют на 5–7 дней; после контрольного анализа крови при нормализации показателей приём препарата возобновляют.

- ЭКГ проводят 1 раз в 3–6 месяцев.
- УЗИ органов брюшной полости, сердца, почек, рентгенографию органов грудной клетки, поражённых суставов — по показаниям.
- ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка с последующим тестированием на *H. pylori* и морфологическим исследованием — 1 раз в 6 месяцев у больных, получающих лечение НПВП и ГК.
- Консультация окулиста и осмотр с помощью щелевой лампы проводят всем больным с поражением суставов 1 раз в 3 месяца.

Всем детям с ЮРА необходимо проведение освидетельствования в МСЭК для решения вопроса об оформлении инвалидности. Больным с системными вариантами ЮРА следует решить вопрос о возможности организации школьного обучения на дому или в «школах поддержки» для соматически ослабленных детей. Детям с полиартритом и олигоартритом обучение на дому показано в периоды обострения. Во время посещения школы запрещают занятия физкультурой в общей группе. Необходимы занятия ЛФК.

Противопоказаны профилактические прививки, введение гамма-глобулинов, которые могут вызвать тяжёлые обострения заболевания на сроках от 2 недель до 2 месяцев. Детям, получающим

комбинированную терапию БПВП, реакцию Манту и рентгенографию органов грудной клетки целесообразно выполнять каждые 6 месяцев.

ПРОГНОЗ

При системных вариантах ЮРА прогноз неоднозначный. У 40–50% детей прогноз благоприятный: может наступить ремиссия продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, однако обострение заболевания может развиться спустя годы после стойкой ремиссии. У 1/3 больных отмечают непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Наиболее неблагоприятен прогноз у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, получающих длительную ГК-терапию. У 50% развивается тяжёлый деструктивный артрит. У 20% во взрослом возрасте развивается амилоидоз, у 65% — тяжёлая функциональная недостаточность^{Д6.33}.

Неблагоприятный прогноз у всех детей с ранним дебютом полиартикулярного серонегативного ЮРА. У подростков с серопозитивным полиартритом высок риск развития тяжёлого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата.

У 40% больных с олигоартритом с ранним началом формируется деструктивный симметричный полиартрит. У больных с поздним началом возможна трансформация заболевания в анкилозирующий спондилит. У 15% больных с увеитом возможно развитие слепоты.

Смертность при ЮРА невысока. Большинство летальных исходов связано с развитием амилоидоза или инфекционными осложнениями, развивающимися у больных с системными формами ЮРА в результате длительной терапии ГК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Textbook of Pediatric Rheumatology. — 4th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.
2. Bowyer S., Roettcher P., and the members of the Pediatric Rheumatology Database

Research Group. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey // J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 23. — P. 1968–1974.

3. Andersson Gare B., Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. II. Outcome // Ibid. — 1995. — Vol. 22. — P. 308–319.

4. Andersson Gare B. Juvenile arthritis: who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence // Clin. Exp. Rheumatol. — 1999. — Vol. 17. — P. 367–374.

5. Manners P.J., Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis: why does it vary so much? // J. Rheumatol. — 2002. — Vol. 29. — P. 1520–1530.

6. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения // Вопр. современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 7–11.

7. Шаранова О.В., Корсунский А.А. Совершенствование медицинской помощи детям, страдающим ревматическими болезнями // Там же. — С. 12–15.

8. Cassidy J.T., Levinson J.E., Bass J.C. et al. A study of classification criteria for the diagnosis juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1986. — Vol. 29. — P. 274–281.

9. Southwood T.R., Woo P. Childhood arthritis: the name game // Br. Rheumatol. — 1993. — Vol. 32. — P. 421–423.

10. Cassidy J.T. What's in a name? Nomenclature of juvenile arthritis: a North American view // J. Rheumatol. — 1993. — Vol. 20. — Suppl. — P. 4–8.

11. Fink C.H., Baum J., Bhetlay E. et al. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood // Ibid. — 1995. — Vol. 22. — P. 1566–1569.

12. Кузьмина Н.Н., Воронцов И.М., Никшица И.П., Салугина С.О. Эволюция взглядов на терминологию и классификацию ювенильных хронических артритов // Науч.-практ. ревматология. — 2001. — № 1. — С. 41–47.

13. Brewer E.J.Jr, Bass J., Baum J. Current proposed revision of JRA criteria // Arthritis Rheum. — 1977. — Vol. 20. — Suppl. — P. 195.

14. Wood P.H.N. Special meeting on the nomenclature and classification of arthritis in children // The Care of Rheumatic Children / Ed. E. Munthe. — Basel: EULAR, 1977. — P. 47–50.
15. *European League Against Rheumatism*. EULAR Bulletin No. Nomenclature and Classification of Arthritis in Children. — Basel: National Zeitung AG, 1977.
16. Petty R.E., Southwood T.R., Baum J. et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997 // J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 25. — P. 1991–1994.
17. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. International League of Associations Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // Ibid. — 2004. — Vol. 31. — P. 390–392.
18. Fantini F. Classification of chronic arthritides of childhood (juvenile idiopathic arthritis): criticisms and suggestions to improve the efficacy of the Santiago-Durban criteria // Ibid. — 2001. — Vol. 28. — P. 456–459.
19. Ciaran M., Duffy C.M., Colbert R.A. et al. Nomenclature and Classification in Chronic Childhood Arthritis Time for a Change? // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52, N 2. — P. 382–385.
20. Falcini F., Cimaz R. Juvenile rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. — 2000. — Vol. 12. — P. 415–419.
21. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Ювенильный ревматоидный артрит // Кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербакковой). — М.: ИД Медпрактика-Мб, 2004. — 744 с.
22. Никишина И.П. Ювенильный идиопатический артрит // Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Под общ. ред. В.А. Насоной, Е.Л. Насонова. — М.: Литтера, 2003. — С. 115–127.
23. Ruperto N., Nikishina I., Pachanov E. et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: Short- and long-term efficacy and safety results // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52, N 2. — P. 563–572.
24. Никишина И.П., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Оценка эффективности и переносимости препарата Найз (нимесулид) у детей с ювенильными хроническими артритами // Рос. ревматология. — 1999. — № 3. — С. 58–64.
25. Никишина И.П., Комелягина Е.Г. Рациональные принципы применения нестероидных противовоспалительных препаратов в педиатрической ревматологической практике // Педиатрия. — 2003. — Прил. 3. — С. 40–44.
26. Haapasari J., Wuolijoki E., Ylijoki H. Treatment of juvenile arthritis with diclofenac sodium // Scand. J. Rheumatol. (Cochrane Library). — 1983.
27. Williams P.L., Ansell B.M., Bell A. Multicentre study of piroxicam versus naproxen in juvenile chronic arthritis, with special reference to problem areas in clinical trial of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood // Br. J. Rheumatol. (Cochrane Library). — 1986.
28. Leak A.M., Richter M.R., Clemkens L.E. A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. (Cochrane Library). — 1988.
29. Garcia-Morteo O., Maldonado-Cocco J.A., Cuttica R. Piroxicam in juvenile rheumatoid arthritis // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. (Cochrane Library). — 1987.
30. Giannini E.H., Brewer E.J., Miller M.L. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group // J. Pediatr. (Cochrane Library). — 1990.
31. Steans A., Manners P.J., Robinson I.G. A multicentre, long-term evaluation of the safety and efficacy of ibuprofen syrup in children with juvenile chronic arthritis // Br. J. Clin. Pract. (Cochrane Library). — 1990.
32. Kvien T.K., Hoyeraaal H.M., Sandstad B. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis/ Assessment of tolerance and efficacy in a singlecentre 24-week double-blind parallel study //

- Scand. J. Rheumatol. (Cochrane Library). – 1984.
33. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита // Сер. Аутоиммунные болезни. – М., 2002.
34. Prieur A.M. The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis // J. Rheumatol. (Cochrane Library) – 1993.
35. Amin S., LaValley M.P., Simms R.W. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach (structured abstract). NHS Centre for Reviews and Dissemination. (Cochrane Library). – 1999.
36. Cranney A., Welch V., Adachi J.D. Calcitonin for prevention and treating corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrane Library). – 1999.
37. Padeh S., Passwell J.M. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P. 1210–1214.
38. Dent P.B., Walker N. Intraarticular corticosteroids in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. – 1998. – Vol. 10. – P. 475–480.
39. Sherry D.D., Stein L.D., Reed A.M. et al. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis by treatment with intraarticular steroid // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42. – P. 2330.
40. Zulian F., Martini G., Gobber D. et al. Comparison of intraarticular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42. – P. 1254–1259.
41. Zulian F., Martini G., Visentin M.T. Triamcinolone acetonide and hexacetonide treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 46. – P. 649–653.
42. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. – М., 1998.
43. Shaikov A.V., Maximov A.A., Speransky A.I. et al. Repetitive use of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in addition to oral metho-trexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis preliminary results of a longterm study // J. Rheumatol. – 1992. – Vol. 19, N 4. – P. 612–616.
44. Picco P., Gattorno M., Buoncompagni A. 6-Methylprednisolone «mini-pulses»: A new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis // Scand. J. Rheumatol. (Cochrane Library). – 1996.
45. Malleson P.N., Petty R.E. Remodelling the pyramid: a paediatric prospective // J. Rheumatol. – 1990. – Vol. 17. – P. 867–868.
46. Levinson J.E., Wallace C.A. Dismantling the pyramid // Ibid. – 1992. – Vol. 19. – Suppl. 33. – P. 6–10.
47. Singer N.G., Scalzi L.V. Remittive agents in pediatric rheumatology // Curr. Opin. Rheumatol. – 2004. – Vol. 16. – P. 571–576.
48. Giannini E.H., Brewer E.J., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 1043–1047.
49. Wallace C.A., Sherry D.D. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1604–1607.
50. Halle F., Prieur A.M. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype // Clin. Exp. Rheumatol. – 1991. – Vol. 9. – P. 297–302.
51. Wallace C.A., Sherry D.D. A practical approach to avoidance of methotrexate toxicity // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 1009–1012.
52. Reiff A., Shaham B., Wood B.P. et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. – 1995. – Vol. 13. – P. 113–118.
53. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D. et al. Methotrexate in Children with

- Juvenile Idiopathic Arthritis who have failed oral methotrexate // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31. — P. 179–182.
54. *Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al.* Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1849–1857.
55. *Ravelli A., Viola S., Migliavacca D. et al.* The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis // *J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 135. — P. 316–320.
56. *Ravelli A., Martini A.* Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 1830–1833.
57. *Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. et al.* For the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). A randomized trial of methotrexate in medium versus higher doses in children with juvenile idiopathic arthritis who failed on standard dose // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61. — P. 60.
58. *Ravelli A., Gerloni V., Corona F. et al.* Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 181–183.
59. *Teresi M.E., Crom W.R., Choi K.E. et al.* Methotrexate bioavailability after oral and intramuscular administration in children // *J. Pediatr.* — 1987. — Vol. 110. — P. 788–792.
60. *Balis F.M., Mirro J.U., Reaman G.H. et al.* Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate // *J. Clin. Oncol.* — 1988. — Vol. 6. — P. 1882–1886.
61. *Brooks P.J., Spruill W.J., Parish R.C., Birchmore D.A.* Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1990. — Vol. 33. — P. 91–94.
62. *Hamilton R.A., Kremer J.M.* Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 36. — P. 86–90.
63. *Jundt J.W., Browne B.A., Fiocco G.P. et al.* A comparison of low methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing // *J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 20. — P. 1845–1849.
64. *van Ede A.E., Laan R.F., Rood M.J. et al.* Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1515–1524.
65. *Ortiz Z., Shea B., Suarez Almazor M., Moher D.* Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. (Cochrane Library). — 1999.
66. *Hoekstra M., van Ede A.E., Haagsma C.J.* Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis. (Cochrane Library).* — 2003.
67. *Sulfasalazine* in the treatment of juvenile chronic arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study // *Arthritis Rheum. (Cochrane Library).* — 1998.
68. *Ansell B.M.* Cyclosporin A in paediatric rheumatology // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 11, N 2. — P. 113–115.
69. *Gerloni V., Cimaz R., Gattinara M.* Efficacy and safety profile of cyclosporine A in the treatment of systemic juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study // *Rheumatology.* — 2001.
70. *Fantini F.* Cyclosporin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis (Still's disease): an open pilot prospective study // *Cyclosporin in Autoimmune Diseases* / Ed. L. Bonorno. — Rome: Il Pensiero Scientifico Editore, 1990. — P. 133–142.
71. *Fantini F., Gerloni V., Gattinara M.* Corticosteroid sparing effect and safety profile of cyclosporine A in the treatment of juvenile chronic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39. — Suppl. 9. — P. 58–188.
72. *Brewer E.J., Giannini E.H., Kuzmina N., Alekseev L.* Penicillamine and hydroxy-

- chloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis: results of the USA-USSR double-blind placebo-controlled trial // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 314. — P. 1269–1276.
73. *Giannini E.H., Cassidy J.T., Brewer E.J.* Comparative efficacy of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis // *Semin. Arthritis Rheum.* (Cochrane Library). — 1993.
74. *Silverman E., Spiegel L., Hawkins D. et al.* Long-Term Open-Label Preliminary Study of the Safety and Efficacy of Leflunomide in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52, N 2. — P. 554–562.
75. *Leflunomide* and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications (structured abstract). (Cochrane Library). — 2000.
76. *Silverman E.D., Cawkell G.D., Lovell D.J.* Intravenous immunoglobulin in treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: A randomized placebo controlled trial // *J. Rheumatol.* (Cochrane Library). — 1994.
77. *Giannini E.H., Lovell D.J., Silverman E.D.* Intravenous immunoglobulin in treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a phase I/II study. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group // *J. Pediatr.* (Cochrane Library). — 1996.
78. *Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Жолובהва Е.С.* Эффективность лечения внутривенным иммуноглобулином у больных с системными вариантами ЮРА // *Клин. мед.* — 2001. — № 2. — С. 26–31.
79. *Wilkinson N., Jackson G., Gardner-Medwin J.* Biologic therapies for juvenile arthritis // *Arch. Dis. Child.* — 2003. — Vol. 88. — P. 186–191.
80. *Vinje E., Obiora O., Forre.* Juvenile chronic polyarthritis treated with infliximab [abstract 745] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59.
81. *Gerloni V., Pontikaki I., Desiati F. et al.* Infliximab in the treatment of persistently active refractory juvenile idiopathic arthritis // *Ibid.* — P. 740.
82. *Kimura Y., Imundo L.F., Li S.C.* High dose infliximab in the treatment of resistant systemic juvenile rheumatoid arthritis [abstract 1316] // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. S272.
83. *Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V.* Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 245–247.
84. *Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M. et al.* Efficacy of Repeated Intravenous Infusions of an Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody, Infliximab, in Persistently Active, Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of an Open-Label Prospective Study // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52, N 2. — P. 548–553.
85. *Blumenauer B., Judd M., Wells G.* Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. (Cochrane Library). — 2002.
86. *Ravelli A., Moretti C., Temporini F. et al.* Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 569–572.
87. *Gerards A.H., Landeve R.B., Prins A.P.* Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomized placebo-controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* (Cochrane Library). — 2003.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

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

МКБ-10: • M32 Системная красная волчанка.

Аббревиатуры: АФС — антифосфолипидный синдром; аФЛ — АТ к фосфолипидам.

Эпидемиология. Заболеваемость СКВ колеблется в пределах 4–250 случаев на 100 000 населения в год. Заболевание наиболее часто развивается у женщин репродуктивного возраста: риск обострения СКВ возрастает во время беременности и в послеродовом периоде. Соотношение женщин и мужчин — 10:1, пик заболеваемости приходится на возраст 15–25 лет. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции.

Профилактика. Этиология СКВ неизвестна, в связи с этим первичную профилактику данного заболевания не проводят.

Скрининг не проводят.

Классификация. Характерная особенность СКВ — многообразие клинических проявлений и вариантов течения болезни. Для характеристики вариантов течения по критерию активности заболевания в России традиционно используют классификацию В.А. Насоновой (1972).

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ¹⁴⁴

- Острое течение характеризуется быстрым развитием мультиорганных проявлений, включая поражение почек, и высокой иммунологической активностью.
- При подостром течении наблюдают периодически возникающие обострения (не столь выраженные, как при остром

течении) и развитие поражения почек в течение 1-го года заболевания.

- При хроническом течении в клинической картине длительно превалирует один или несколько симптомов (дискоидное поражение кожи, полиартрит, гематологические нарушения, феномен Рейно, небольшая протеинурия, эпилептиформные припадки и др.). Особенно характерно хроническое течение при сочетании СКВ с АФС.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

СКВ в пожилом возрасте (возникшая после 50 лет). Более благоприятное течение заболевания, чем при СКВ с дебютом в молодом возрасте. В клинической картине преобладают конституциональные проявления, поражение суставов (обычно крупных), лёгких (пневмонит с ателектазами, лёгочный фиброз), синдром Шёгрена, периферическая невропатия. При лабораторном исследовании АТ к двухспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (анти-ДНК) выявляют реже, а АТ к Ro/SSa Ag (анти-Ro/SSa) чаще, чем у больных СКВ молодого возраста.

Неонатальная СКВ может развиваться у новорождённых от матерей, страдающих СКВ, или здоровых женщин, в сыворотках которых обнаруживаются анти-Ro и АТ к ядерным рибонуклеопротеидам (анти-РНП). Клинические проявления развиваются через несколько недель или месяцев после рождения. К ним относят эритематозную сыпь, полную поперечную блокаду сердца (35%), иногда другие признаки СКВ.

Подострая кожная красная волчанка характеризуется распространёнными фоточувствительными чешуйчатыми папулосквамозными (псориазиформными) или анулярными полициклическими бляшками. С высокой частотой (до 70%) обнаруживают анти-Ro.

Антифосфолипидный синдром. АФС — симптомокомплекс, характеризующийся венозными и/или артериальными тромбозами, акушерской патологией (невынашивание в I и II триместрах беременности, преждевременные роды), реке тромбоцитопенией, а также другими (сердечно-сосудистыми, неврологическими, кожными и т.д.) проявлениями, связанный с гиперпродукцией аФЛ. АФС может развиваться у 20–30% пациентов с СКВ.

ДИАГНОЗ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления варьируют у разных больных, а активность заболевания (условно выделяют 3 степени активности, см. выше *Варианты течения*) у одного и того же больного меняется с течением времени.

Конституциональные симптомы (слабость, снижение массы тела, лихорадка, анорексия) — типичные проявления СКВ; отражают активность патологического процесса. Возможно развитие симптомов, напоминающих фибромиалгию.

Поражения кожи

- **Дискоидные очаги** с гиперемированными краями, инфильтрацией, рубцовой атрофией и депигментацией в центре, с закупоркой кожных фолликулов и телеангиэктазиями.
- **Эритема**, локализующаяся на лице, шее, груди (зона «декольте»), в области крупных суставов. Характерно расположение на носу и щеках с образованием фигуры «бабочки».
- **Фотосенсибилизация** — повышение чувствительности кожи к инсоляции.
- **Подострая кожная красная волчанка:** см. выше *Клинико-иммунологические варианты*.
- **Алопеция** (выпадение волос) может быть генерализованным или очаговым.
- **Панникулит.**
- **Васкулит** в виде различных проявлений (пурпура, крапивница, околоногтевые или подногтевые микроинфаркты).

- **Сетчатое ливедо** (*livedo reticularis*) чаще наблюдают при АФС.

Поражение слизистых оболочек. Хейлит и безболезненные эрозии на слизистой оболочке полости рта обнаруживают у 1/3 больных.

Поражение суставов

- **Артралгии** возникают практически у всех больных.
- **Артрит** — симметричный (реже асимметричный) неэрозивный полиартрит, чаще затрагивающий мелкие суставы кистей, лучезапястные и коленные суставы.
- **Хронический волчаночный артрит** характеризуется стойкими деформациями и контрактурами, напоминающими поражение суставов при РА («шея лебедя», латеральная девиация).
- **Асептический некроз**, чаще головки бедренной кости и плечевой кости.

Поражение мышц проявляется миалгией и/или проксимальной мышечной слабостью, очень редко — синдромом миастении.

Поражение лёгких

- **Плеврит**, сухой или выпотной, чаще двусторонний, наблюдают у 20–40% больных. При сухом плеврите характерен шум трения плевры.
- **Волчаночный пневмонит** обнаруживают сравнительно редко.
- Редко наблюдают развитие лёгочной гипертензии, обычно как следствие рецидивирующих эмболий лёгочных сосудов при АФС.

Поражение сердца

- **Перикардит** (обычно сухой) развивается примерно у 20% больных СКВ. Очень редко наблюдают экссудативный перикардит. На ЭКГ обычно выявляют изменения зубца Т.
- **Миокардит** обычно развивается при высокой активности болезни, проявляется нарушениями ритма и проводимости.
- **Эндокардит** характеризуется утолщением створок митрального, реже аортального клапана. Обычно протекает бессимптомно; его выявляют только

при эхокардиографии (чаще обнаруживают при АФС).

- **Коронариит.** На фоне высокой активности СКВ возможно развитие васкулита коронарных артерий, и даже инфаркта миокарда.
- Для СКВ характерно раннее ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов.

Поражение почек. Развивается примерно у 50% больных. Картина волчаночного нефрита разнообразна: от стойкой невыраженной протеинурии и микрогематурии до быстро прогрессирующего гломерулонефрита и терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Согласно клинической классификации И.Е. Тареевой (1995), различают следующие клинические формы волчаночного нефрита: быстро прогрессирующий волчаночный нефрит, нефрит с нефротическим синдромом, нефрит с выраженным мочевым синдромом, нефрит с минимальным мочевым синдромом и субклиническая протеинурия. По классификации ВОЗ выделяют следующие морфологические типы волчаночного нефрита: класс I (отсутствие изменений), класс II (мезангиальный), класс III (очаговый пролиферативный), класс IV (диффузный пролиферативный), класс V (мембранозный), класс VI (хронический гломерулосклероз).

Поражение нервной системы

- Головная боль, чаще мигренозного характера, резистентная к ненаркотическим и даже наркотическим анальгетикам.
- Судорожные припадки (большие, малые, по типу височной эпилепсии).
- Поражение черепных нервов (в том числе зрительных с развитием нарушений зрения).
- Инсульты, поперечный миелит (редко), хорей.
- Периферическая невропатия (симметричная чувствительная или двигательная), наблюдаемая у 10% больных СКВ. К ней относят множественный мононеврит (редко), синдром Гийена—Барре (очень редко).

- Острый психоз (может быть проявлением как СКВ, так и развиваться на фоне лечения высокими дозами ГК).
- Органический мозговой синдром характеризуется эмоциональной лабильностью, эпизодами депрессии, нарушением памяти, слабоумием.

Поражение ретикулоэндотелиальной системы наиболее часто проявляется лимфаденопатией, коррелирующей с активностью СКВ.

Феномен Рейно (см. соответствующую статью).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий анализ крови

- Увеличение СОЭ часто наблюдают при СКВ, но данный признак плохо коррелирует с активностью заболевания. Необъяснимое увеличение СОЭ указывает на наличие интеркуррентной инфекции.
 - Лейкопения (обычно лимфопения) ассоциируется с активностью заболевания.
 - Гипохромная анемия связана с хроническим воспалением, скрытым желудочным кровотечением, приёмом некоторых ЛС. Часто выявляют лёгкую или умеренную анемию. Выраженную Кумбс-положительную аутоиммунную гемолитическую анемию наблюдают менее чем у 10% больных.
 - Тромбоцитопению обычно выявляют у пациентов с АФС. Очень редко развивается аутоиммунная тромбоцитопения, связанная с синтезом АТ к тромбоцитам.
 - Увеличение СРБ нехарактерно; отмечают в большинстве случаев при наличии сопутствующей инфекции. Умеренное увеличение концентрации СРБ (<10 мг/мл) ассоциируется с атеросклеротическим поражением сосудов.
- Общий анализ мочи.** Выявляют протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, выраженность которых зависит от клинико-морфологического варианта волчаночного нефрита.

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

Иммунологические исследования

- Антиядерный фактор (АНФ) — гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра. АНФ выявляют у 95% больных СКВ (обычно в высоком титре); его отсутствие в подавляющем большинстве случаев свидетельствует против диагноза СКВ.
- Антиядерные АТ. АТ к двухспиральной (нативной) ДНК (анти-ДНК) относительно специфичны для СКВ; выявляют у 50–90% больных ♦ АТ к гистонам, более характерны для лекарственной волчанки. АТ к Sp-антигену (анти-Sp) высокоспецифичны для СКВ, но их выявляют только у 10–30% пациентов; АТ к малым ядерным рибонуклеопротеидам чаще выявляют у больных с проявлениями смешанного заболевания соединительной ткани ♦ АТ к Ro/SS-A антигену (анти-Ro/SSA) ассоциируются с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, лёгочным фиброзом, синдромом Шёгрена. АТ к La/SS-B антигену (анти-La/SSB) часто обнаруживают вместе с анти-Ro.
- аФЛ, ложноположительная реакция Вассермана, волчаночный антикоагулянт и АТ к кардиолипину — лабораторные маркёры АФС.

Другие лабораторные нарушения. У многих больных обнаруживают так называемые волчаночные клетки — LE (от *lupus erythematosus*)-клетки (лейкоциты, фагоцитировавшие ядерный материал), циркулирующие иммунные комплексы, РФ, но клиническое значение этих лабораторных нарушений невелико. У больных с волчаночным нефритом наблюдают снижение общей гемолитической активности комплемента (СН50) и его отдельных компонентов (С3 и С4), коррелирующее с активностью нефрита (особенно компонента С3).

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики СКВ недостаточно наличия одного симптома заболевания или одного выявленного лабораторного изменения — диагноз устанавливают на основании клинических проявлений заболевания, данных лабораторных и инструментальных методов исследования и классификационных критериев заболевания Американской ассоциации ревматологов.

КРИТЕРИИ АМЕРИКАНСКОЙ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ

1. Сыпь на скулах: фиксированная эритема на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению к носогубной зоне.
2. Дисконидная сыпь: эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы.
3. Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате необычной реакции на солнечный свет.
4. Язвы в ротовой полости: изъязвление полости рта или носоглотки; обычно безболезненное.
5. Артрит: неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отёком и выпотом.
6. Серозит: плеврит (плевральные боли, или шум трения плевры, или наличие плеврального выпота) или перикардит (подтверждённый с помощью эхокардиографии или выслушиванием шума трения перикарда).
7. Поражение почек: персистирующая протеинурия $>0,5$ г/сут или цилиндрурия (эритроцитарная, гемоглобиновая, зернистая или смешанная).
8. Поражение ЦНС: судороги или психоз (в отсутствие приёма ЛС или метаболических нарушений).
9. Гематологические нарушения: гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, или лейкопения $<4,0 \times 10^9$ /л (зарегистрированная 2 и более раза), или тромбоцитопения $<100 \times 10^9$ /л (в отсутствие приёма ЛС).

10. Иммунологические нарушения ♦ анти-ДНК или ♦ анти-Sm или ♦ аФЛ: — увеличение уровня IgG или IgM (АТ к кардиолипину); — положительный тест на волчаночный антикоагулянт при использовании стандартных методов; — ложноположительная реакция Вассермана в течение как минимум 6 мес при подтверждённом отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флюоресцентной адсорбции трепонемных АТ.

11. АНФ: повышение титров АНФ (при отсутствии приёма ЛС, вызывающих волчаночноподобный синдром).

Диагноз СКВ устанавливают при обнаружении 4 или более из 11 вышеперечисленных критериев.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АФС

I. Клинические критерии

1. Тромбоз (один или более эпизод артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любом органе).

2. Патология беременности (один или более случай внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10-й недели гестации или один или более случай преждевременных родов морфологически нормального плода до 34-й недели гестации или три или более последовательных случая спонтанных аборт до 10-й недели гестации).

II. Лабораторные критерии

1. АТ к кардиолипину (IgG и/или IgM) в крови в средних или высоких титрах в 2 или более исследованиях с промежутком не менее 6 нед.

2. Волчаночный антикоагулянт в плазме крови в 2 или более исследованиях с промежутком не менее 6 нед, определяемый следующим образом • удлинение времени свёртывания плазмы в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах; • отсутствие коррекции удлинения времени свёртывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой;

• укорочение или коррекция удлинения времени свёртывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов;

• исключение других коагулопатий.

Определённый АФС диагностируется на основании наличия одного клинического и одного лабораторного критерия.

При подозрении на СКВ необходимо проведение следующих исследований

- общий анализ крови с определением СОЭ и подсчётом содержания лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой) и тромбоцитов
- иммунологический анализ крови с определением АНФ
- общий анализ мочи
- рентгенография грудной клетки
- ЭКГ, эхокардиография.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

• **Синдром хронической усталости, фибромиалгия.** Наличие 11 или более характерных точек, болезненных при пальпации, в сочетании с хронической болью выше и ниже талии.

Около 30% больных СКВ также имеют фибромиалгию; у большинства пациентов с СКВ наблюдают синдром хронической усталости.

• **Болезнь Лайма.** Моноартикулярный (коленный сустав) или олигоартикулярный артрит.

При СКВ возможен ложноположительный результат иммуноферментного анализа на лайм-боррелиоз.

• **Лекарственная волчанка.** Лихорадка, серозит, артрит.

♦ Гидралазин, прокаинамид и изониазид наиболее часто вызывают лекарственную волчанку ♦ РА: симметричный полиартрит, напоминающий артрит при СКВ, однако с наличием эрозий ♦ Больные СКВ могут иметь положительный РФ.

• **Смешанная криоглобулинемия в рамках гепатита С.** Пальпируемая пурпура, нефрит, невралгия.

Хотя умеренное повышение печёночных тестов выявляют у 30% больных СКВ, изменение печёночных тестов требует исключения гепатитов В и С.

• **Гранулематоз Вегенера.** Поражение околоносовых пазух, инфильтраты в лёгких, поражение почек.

Наличие антинейтрофильных цитоплазматических АТ.

• **Узелковый полиартериит.** Васкулит, поражение почек, множественный мононеврит.

Васкулит сосудов среднего калибра при биопсии.

• **Сывороточная болезнь.** Лихорадка, сыпь и снижение концентрации компонентов комплемента.

Необходим подробный лекарственный анамнез.

• **Атероматозная эмболия.** Тромбоэмболические нарушения.

• **Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.** Лихорадка, поражение ЦНС, тромбоцитопения и почечная недостаточность.

Ключевую роль играет обнаружение шизоцитов в мазке периферической крови.

• **ВИЧ-инфекция/СПИД.** Гиперпродукция аФЛ (обычно не β_2 -гликопротеин-зависимых), тромбоцитопения, положительная проба Кумбса.

У некоторых больных СКВ имеет место ложноположительный результат иммуноферментного анализа на ВИЧ. Необходимо подтверждение АТ к ВИЧ с помощью иммуноблоттинга.

• **Злокачественное новообразование.** Положительные АНФ, анемия, повышение СОЭ, полиартрит, плеврит, лихорадка.

• **Вирусный артрит.** Симметричный полиартрит, клинические проявления которого обычно исчезают самопроизвольно.

Вспышка заболевания в популяции может играть ключевую роль.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПОВРЕЖДЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ СКВ (OMERACT)^{D123}

I. Оценка активности СКВ

1. Оценка общей активности заболевания: шкалы SLAM, SLEDAI (см. Приложение).

2. Активность нефрита оценивается с учётом: уровня суточной протеину-

рии, мочевого осадка, клубочковой фильтрации.

II. Оценка повреждения внутренних органов и систем

1. Индекс повреждения SLICC/ACR Damage index (см. Приложение).

2. Повреждение почек: прогрессирующее нефрита до стадии хронической почечной недостаточности, требующей диализа; удвоение сывороточного креатинина, индекс хронизации при гистологическом исследовании ткани почек.

III. Оценка побочных реакций ЛС.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

• При наличии признаков поражения почек больного следует направить к нефрологу для проведения биопсии почек.

• Консультация невропатолога показана в случае развития неврологической симптоматики для уточнения характера и степени поражения нервной системы и подбора симптоматической терапии.

• Наличие психотических расстройств (особенно — психоза и депрессии, сопровождающейся суицидальными мыслями) является обязательным показанием для консультации психиатра для решения вопроса о назначении психотропной терапии и необходимости перевода в психосоматическое отделение.

• Пациентам со зрительными нарушениями необходима консультация окулиста с целью уточнения генеза данных нарушений (патология сосудов сетчатки в рамках СКВ, проявления побочного действия ГК или синдрома Шёгрена).

• Во время беременности больные СКВ требуют обязательного совместного наблюдения акушера-гинеколога и ревматолога.

ЛЕЧЕНИЕ

• Лечение должно быть максимально индивидуализированным в зависимости от клинических проявлений и активности заболевания.

- Динамика только лабораторных (особенно иммунологических) показателей в большинстве случаев не является основанием для коррекции терапии.
- Исключительно важно отличать обострение СКВ от острого инфекционного заболевания.
- Следует помнить, что больные СКВ обычно имеют склонность к развитию аллергических реакций на многие антибактериальные ЛС, в особенности сульфаниламидные^{C100}.

Обучение пациентов. Перед началом лечения обязательно необходимо наладить контакт с больными, так как лечить их надо в течение всей жизни. Следует обучить больного, убедить его в необходимости длительного лечения, соблюдения рекомендаций, научить распознавать как можно раньше признаки побочного действия лекарств или обострения болезни.

Цели лечения • Достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания • Предотвращение поражения жизненно важных органов и систем, в первую очередь — почек и ЦНС.

Показания к госпитализации • Лихорадка неясного генеза (инфекционные осложнения — одна из наиболее частых причин смерти больных СКВ)⁶⁵ • Боли в грудной клетке • Наличие симптомов поражения ЦНС • Выраженная тромбоцитопения • Быстро прогрессирующая почечная недостаточность • Острый пневмонит или лёгочное кровотечение.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Общие рекомендации. Необходимо исключить психоэмоциональную нагрузку, уменьшить пребывание на солнце, активно лечить сопутствующие инфекционные заболевания. В период обострения заболевания и на фоне лечения цитотоксическими препаратами необходима эффективная контрацепция. Не следует принимать пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов, поскольку они могут вызывать обострение СКВ^{B112, 113}.

С целью профилактики остеопороза рекомендуют • прекращение курения • употребление пищи с высоким содержанием кальция и витамина D • физические упражнения • назначение бисфосфонатов (например, алендроновой кислоты)^{A117}.

С целью профилактики атеросклероза рекомендуют • диету с низким содержанием жиров и холестерина • прекращение курения • контроль массы тела • физические упражнения • приём фолиевой кислоты^{B101}.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее важные ЛС, применяемые при лечении СКВ: ГК, цитотоксические препараты (азатиоприн, циклофосфамид), гидроксихлорохин, НПВП.

Нестероидные

противовоспалительные препараты

- НПВП в стандартных терапевтических дозах можно применять для лечения мышечно-скелетных проявлений СКВ, лихорадки и умеренно выраженного серозита.
- У пациентов с АФС необходимо с осторожностью использовать ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб и др.), так как они могут способствовать развитию тромбозов у больных со склонностью к гиперкоагуляции.

Гидроксихлорохин

- Гидроксихлорохин следует назначать при поражениях кожи, суставов и конституциональных нарушениях. Его применение позволяет предотвратить развитие обострений СКВ^{C128, 129}.
- Кроме того, гидроксихлорохин снижает уровень липидов и уменьшает риск тромботических осложнений.
- Необходимо проведение полного офтальмологического обследования 1 раз в год в связи с риском развития ретинопатии (1:5000).

Глюкокортикоиды

- При недостаточной эффективности НПВП и гидроксихлорохина больным

с низкой активностью заболевания назначают небольшие дозы ГК (преднизолон < 10 мг/сут).

- Больным с умеренной активностью заболевания назначают средние дозы ГК (20–40 мг/сут) в течение 2–4 нед с постепенным снижением до поддерживающей дозы.
- При лечении тяжёлых клинических проявлений со стороны ЦНС, гломерулонефрита, тромбоцитопении, гемолитической анемии назначают высокие дозы ГК и цитотоксических препаратов. Абсолютное показание для назначения высоких доз ГК (1 мг/кг/сут и более) — высокая активность СКВ, на фоне которой в отсутствие лечения очень быстро развивается необратимое поражение жизненно важных органов. Длительность приёма высоких доз ГК в зависимости от клинического эффекта колеблется от 4 до 12 нед. Снижение дозы следует проводить постепенно, под тщательным клинико-лабораторным контролем, а поддерживающие дозы (5–10 мг/сут) больным следует принимать в течение многих лет.
- **Пулс-терапия** (500–1000 мг в/в капельно метилпреднизолоном в течение не менее 30 мин 3 дня подряд) показана у больных с высокой активностью СКВ с целью достижения быстрого эффекта, а также снижения дозы пероральных ГК.

Циклофосфамид

Циклофосфамид — препарат выбора при волчаночном нефрите и тяжёлом поражении ЦНС. Назначение циклофосфамида ежемесячно по 0,5–1,0 г/м² в/в капельно в течение 6 мес, а затем каждые 3 мес в течение 2 лет в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (по 1,0 г/сут в течение 3 последовательных дней) и пероральным приёмом ГК (преднизолон 40–60 мг/сут) увеличивает выживаемость больных пролиферативным волчаночным нефритом в большей степени, чем монотерапия ГК (в том числе пульс-терапия) или лече-

ние ГКСА^{10,52} и азатиоприном. Применение циклофосфамида часто позволяет контролировать клинические проявления СКВ, рефрактерные к монотерапии высокими дозами ГК (такие, как тромбоцитопения, поражение ЦНС, лёгочные геморрагии, системный васкулит).

Существуют две основные **схемы лечения** циклофосфамидом: пероральный приём препарата в дозе 1–2 мг/кг/сут и интермиттирующее в/в болюсное введение высоких доз препарата (500–1000 мг/м²) (так называемая пульс-терапия). На фоне в/в введения циклофосфамида частота побочных реакций (особенно геморрагического цистита) меньше^{87,119}.

Основные побочные реакции циклофосфамида¹⁴⁶

- Подавление костномозгового кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения.
- Желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, боли в животе, диарея. Являются наиболее частыми побочными реакциями. Для профилактики тошноты/рвоты рекомендуется в/в введение метоклопрамида за 15 мин до начала инфузии циклофосфамида.
- Алопеция. Прерывание терапии циклофосфамидом ведет к нормализации роста волос.
- Инфекционные осложнения. Являются показанием к прерыванию терапии циклофосфамидом.
- Аменорея, азооспермия, бесплодие, риск возникновения которых возрастает с увеличением кумулятивной дозы препарата и возраста больного. Введение циклофосфамида во время менструации позволяет снизить риск развития бесплодия.
- Поражение мочевого пузыря (геморрагический цистит) редко. Для профилактики данного осложнения необходимо потребление большого количества жидкости (не менее 2–2,5 л) в день введения циклофосфамида. Развитие тяжёлого геморрагического цистита

является абсолютным показанием к отмене циклофосфамида.

- Гепатотоксичность. При повышении уровня трансаминаз и/или билирубина более чем в 2 раза рекомендуется временная отмена препарата.
- Кардиотоксичность (редко).
- Злокачественные новообразования (очень редко). Абсолютное показание к отмене циклофосфамида.

Для лечения менее тяжёлых, но резистентных к ГК клинических проявлений или в качестве компонента поддерживающей терапии, позволяющей использовать более низкие дозы ГК (так называемый стероидсберегающий эффект), применяют азатиоприн (100–200 мг/сут), метотрексат (7,5–15 мг/нед), микофенолата мофетил (1–3 г/сут) и циклоспорин (<5 мг/кг/сут).

Азатиоприн

Азатиоприн следует использовать для поддержания индуцированной циклофосфамидом ремиссии волчаночного нефрита^{C89,94}, при резистентных к ГК формах аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении^{B1} и поражениях кожи^{27,28}. Комбинированная терапия азатиоприном и ГК способствует повышению общей выживаемости больных волчаночным нефритом^{A10,52}.

Стандартная терапевтическая доза азатиоприна составляет 2–3 мг/кг веса в сутки. Максимальный эффект на фоне лечения данным препаратом проявляется не ранее 6–9 мес. Основные побочные реакции азатиоприна аналогичны циклофосфамиду (за исключением геморагического цистита). Наиболее часто встречаются лейкопения, желудочно-кишечные расстройства (выраженность которых можно снизить с помощью приёма препарата с пищей) и герпетическая инфекция. Во время приёма азатиоприна необходим мониторинг общего анализа крови: 1 раз в 2 нед в первые месяцы терапии, затем – 1 раз в мес.

Мофетила микофенолат

Мофетила микофенолат^{B 33} (благодаря наличию цитостатической, а не цитотоксической активности) реже вызывает побочные эффекты, чем азатиоприн.

Терапевтическая доза составляет 2–3 г/сут и разделяется на 2 приёма с интервалом в 12 ч, поддерживающая доза 1 г/сут. Рекомендуется начинать лечение с дозы 1 г/сут, при хорошей переносимости ЛС через 2 нед увеличить дозу до 2 г/сут. Поражение ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), лейкопения и увеличение частоты вирусных инфекций являются наиболее распространёнными нежелательными эффектами на фоне терапии мофетила микофенолатом. Мониторинг общего анализа крови (с подсчётом лейкоцитарной формулы) необходим каждые 2 нед в течение 1-го месяца приёма ЛС, затем – 1 раз в месяц. **МЕТОТРЕКАТ** целесообразно назначать при рефрактерном к монотерапии ГК волчаночном артрите^{B30} и поражениях кожи^{B30}.

ЦИКЛОСПОРИН (<5 мг/кг/сут) – препарат второго ряда при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным волчаночным нефритом^{B8}, и тромбоцитопенией^{C124}.

ПЛАЗМАФЕРЕЗ показан при цитопении, криоглобулинемии, васкулите, поражениях ЦНС, тромботической тромбоцитопенической пурпуре. Этот метод рекомендуется использовать для лечения наиболее тяжёлых больных с быстронарастающим нарушением функций жизненно важных органов (пневмонит, поражение ЦНС, быстропрогрессирующий люпус-нефрит с почечной недостаточностью) в сочетании с активной терапией циклофосфамидом и ГКС^{C147}.

ДРУГИЕ ЛС. Следует помнить о других ЛС (например, антигипертензивных, психотропных и др.), необходимость в которых может возникнуть в зависимости от наличия тех или иных проявлений СКВ.

ЛЕЧЕНИЕ СКВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕОБЛАДАЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИЛИ ЛАБОРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ

• Поражение кожи

- ♦ Гидроксихлорохин (400 мг/сут).
- ♦ Топические глюкокортикоиды. Необходимо избегать применения фтори-

- рованных препаратов (особенно на область лица) в связи с риском развития атрофии кожи.
- ♦ Солнцезащитные кремы (против α - и β -ультрафиолетовых лучей). При отсутствии эффекта — низкие дозы ГК (преднизолон 7,5–10 мг/сут).
 - ♦ Генерализованное поражение кожи, резистентное к комбинированной терапии низкими дозами ГК и производными 4-аминохинолина (хлорохин, гидроксихлорохин) — азатиоприн (2–3 мг/кг веса в сутки)^{D 27,28} или метотрексат 7,5–15 мг/нед^{B30, D 17,62}.
 - ♦ Генерализованный кожный васкулит или буллёзное поражение кожи: болюсное введение циклофосамида (0,5–1 г/м²)^{D53} в сочетании с метилпреднизолоном (1000 мг). При неэффективности — плазмаферез в сочетании с пульс-терапией циклофосамидом и метилпреднизолоном^{D144,147}.
- Артралгии/артриты**
- ♦ Низкие дозы ГК (≤ 10 мг/сут преднизолона).
 - ♦ Гидроксихлорохин (200–400 мг/сут)^{B131}.
 - ♦ НПВП — в стандартных дозах^{C49}. У пациентов с АФС необходимо с осторожностью использовать специфические ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулил, целекоксиб и др.).
 - ♦ При наличии рефрактерности к терапии ГК, производным 4-аминохинолина и НПВП — метотрексат 7,5–15 мг/нед^{B30, C105,142}.
- Полисерозит (плеврит/перикардит).**
- ♦ Преднизолон 0,25–0,5 мг/кг веса в сутки.
 - ♦ НПВП в стандартных дозах.
 - ♦ При неэффективности — пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с азатиоприном^{D41,71}.
 - ♦ При частых рецидивах серозита — иммуноглобулин в/в (0,5 г/кг веса в течение 5 последовательных дней)^{D14,98}.
- Пневмонит:** пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг) в сочетании с циклофосамидом (0,75–1 г/м²)^{D116} с последующим назначением ГК (преднизолон *per os* в дозе 1 мг/кг/сут).
- Альвеолярные геморрагии:** плазмаферез с последующим введением 1000 мг метилпреднизолона и 1 г/м² циклофосамида^{D12,55}.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия**
- ♦ Преднизолон 1 мг/кг веса в сутки^{D72}.
 - ♦ В случае выраженного (менее 70 г/л) и быстро прогрессирующего снижения уровня гемоглобина необходимо проведение пульс-терапии метилпреднизолоном (1000 мг в течение 3 последовательных дней)^{D72}.
 - ♦ При неэффективности глюкокортикоидной терапии — азатиоприн (2–3 мг/кг/сут)^{D96}.
 - ♦ У пациентов с тяжёлой быстро прогрессирующей гемолитической анемией, рефрактерной к глюкокортикоидной терапии, — циклофосамид (0,75–1 г/м²)^{D92}.
- Тромбоцитопения (уровень тромбоцитов $< 0,05 \times 10^{12}/л$)**
- ♦ Преднизолон 1 мг/кг/сут^{D57,71}.
 - ♦ При быстром снижении уровня тромбоцитов — пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг в течение 3 последовательных дней)^{D71}.
 - ♦ При отсутствии в течение 1 нед эффекта на фоне глюкокортикоидной терапии — пульс-терапия циклофосамидом^{D(20,71)} или азатиоприн (2–3 мг/кг веса в сутки)^{D61,71}. Выбор иммуносупрессивного средства зависит от выраженности и скорости прогрессирования тромбоцитопении, а также от наличия других проявлений СКВ (нефрит — циклофосфан).
 - ♦ При неэффективности иммуносупрессивной терапии, выраженном снижении уровня тромбоцитов ($< 0,025 \times 10^{12}/л$) и наличии геморрагического синдрома показано применение внутривенного иммуноглобу-

лина (0,5 г/кг веса в сутки в течение 3–5 последовательных дней)^{D83}.

- **Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура:** плазмаферез в сочетании с введением свежезамороженной плазмы и пульс-терапией ГК^{D107}.
- **Лейкопения** не требует специального лечения. У пациентов с наличием агранулоцитоза показана пульс-терапия метилпреднизолоном (не менее 1000 мг)^{D103}.
- **Нейропсихиатрические нарушения**
 - ◆ Преднизолон 1 мг/кг/сут в сочетании с циклофосфамидом^{D24.93.106.122} (ежемесячное болюсное введение 0,5–1 г/м²). При развитии побочных реакций на фоне лечения циклофосфамидом или наличии противопоказаний для его применения – азатиоприн (2–3 мг/кг веса в сутки)^{D71}.
 - ◆ Развитие угрожающих для жизни состояний (кома, поперечный миелит, эпистатус) – плазмаферез в сочетании с пульс-терапией метил-преднизолоном (не менее 1000 мг) и циклофосфамидом (не менее 1 г/м²)^{D23.77.90}.

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ

Выбор терапии зависит от морфологического класса нефрита¹³⁹.

- Нефрит с минимальными изменениями: специфическая терапия не требуется^{D139}.
- Мезангиальный люпус-нефрит
 - ◆ Протеинурия >1 г/сут: пульс-терапия метилпреднизолоном (по 1000 мг в течение 3 последовательных дней) с последующим назначением преднизолона *per os* в дозе 0,5 мг/кг/сут^{D139}.
 - ◆ Протеинурия <1 г/сут: проведение терапии ГК и иммуносупрессивными препаратами не показано^{D139}.
- Мембранозный волчаночный нефрит с протеинурией >3 г/сут (нефротический синдром) и/или нарушение азотовыделительной функции почек.
 - ◆ Вначале – пульс-терапия метил-преднизолоном (по 1000 мг в течение

3 последовательных дней) в сочетании с болюсным введением циклофосфамида (0,5–1 г/м²) с последующим назначением преднизолона *per os* в дозе 1 мг/кг/сут.

- ◆ В последующем – ежемесячное в/в капельное введение 1000 мг метил-преднизолона в сочетании с болюсным введением циклофосфамида (500–1000 мг/м²) в течение 6 мес, затем – 1 раз в 3 мес в течение 2 лет^D.
- Мембранозный волчаночный нефрит с протеинурией <3 г/сут – преднизолон (0,5–1 мг/кг/сут) в сочетании с азатиоприном (2–3 мг/кг/сут)^{C87}. При неэффективности или наличии выраженных побочных реакций – назначение циклоспорина (3–5 мг/кг/сут)^{B8.D104}.
- Пролиферативный волчаночный нефрит [протеинурия >1,5 г/сут, и/или эритроцитурия (более 10 в поле зрения), и/или цилиндрурия, или нарушение азотовыделительной функции почек]. «Индукционная» терапия^{A10.52}
 - ◆ Вначале – пульс-терапия метил-преднизолоном (по 1000 мг в течение 3 последовательных дней) в сочетании с болюсным введением циклофосфамида (500–1000 мг/м²) с последующим назначением преднизолона *per os* в дозе 1 мг/кг/сут.
 - ◆ В последующем – ежемесячное в/в капельное введение 1000 мг метил-преднизолона в сочетании с болюсным введением циклофосфамида (500–1000 мг/м²) в течение 6 мес, затем – 1 раз в 3 мес в течение 2 лет^{A10.52. B21.63}.
 - ◆ При неэффективности данного режима или наличии выраженных побочных реакций – мофетила микофенолат (1–2 г/сут)^{B33. D48.59}.
- Пролиферативный волчаночный нефрит (протеинурия <1,5 г/сут): преднизолон 0,5 мг/кг/сут в сочетании с азатиоприном 2–3 мг/кг/сут. «Поддерживающая» терапия^{B35}
 - ◆ Циклофосфамид (болюсное введение 0,5–1 г/м²) 1 раз в 3 мес^{B21.63}.

- ♦ Азатиоприн (2–3 мг/кг/сут)^{C1(88,89)}.
- ♦ При неэффективности или наличии выраженных побочных реакций — мофетила микофенолат (1 г/сут).

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ^{D1(39,145)}

- Без клинических признаков АФС, но с высоким уровнем аФЛ.
- Без факторов риска: низкие дозы ацетилсалициловой кислоты в сочетании или без гидроксихлорохина.
- С факторами риска: варфарин (МНО <2) и гидроксихлорохин.
- С первым венозным тромбозом: варфарин (<3 МНО >2) в сочетании или без гидроксихлорохина.
- С первым артериальным тромбозом: варфарин (МНО >3) и гидроксихлорохин в сочетании или без ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (в зависимости от риска рецидивирования тромбозов или кровотечений).
- С рецидивирующими тромбозами: варфарин (МНО >3), гидроксихлорохин и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.
- С острым тромбозом: прямые антикоагулянты (гепарин натрия или препараты низкомолекулярного гепарина^{D140}).
- «Катастрофический» АФС: плазмаферез в сочетании с максимально интенсивной антикоагулянтной терапией, использованием для замещения свежезамороженной плазмы и (при отсутствии противопоказаний) проведении пульс-терапии ГК и циклофосфамидом, введение иммуноглобулина^{B145}.

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ СКВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- Оценить активность СКВ и соотношение риска и пользы от назначения иммуносупрессивных препаратов.
- Во время беременности противопоказана терапия циклофосфамидом и метотрекатом в связи с вероятностью тератогенного эффекта.

- Гидроксихлорохин: способствует уменьшению частоты и выраженности обострений СКВ и не сопровождается неблагоприятным воздействием на мать и плод^{B76}.
- Не следует применять НПВП (за исключением низких доз аспирина).
- Преднизолон (менее 10 мг/сут).
- При обострении СКВ (в первую очередь нефрита): увеличение дозы ГК, при необходимости — проведение пульс-терапии ГК; при выраженной тромбоцитопении, рефрактерной к глюкокортикоидной терапии, — внутривенный иммуноглобулин^{B82}.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АФС^{A3,111}

- При наличии тромбозов и/или акушерской патологии в анамнезе:
 - ♦ Низкие дозы аспирина и гепарин натрия (5000–7000 ЕД каждые 12 ч) в течение I триместра; 5000–10 000 каждые 12 ч во II и III триместрах до момента родов. Возобновить лечение гепарином через 12 ч после родов в течение 6 нед *или*
 - ♦ Низкомолекулярный гепарин (эноксапарин натрия 40 мг/день или далтепарин натрия 5000 ЕД/день).
- При сохраняющемся риске преждевременных родов следует заменить низкомолекулярный гепарин на гепарин натрия.
- При изолированном повышении аФЛ (без других критериев АФС) — низкие дозы ацетилсалициловой кислоты или низкомолекулярный гепарин.
- При неэффективности стандартной терапии в период следующей беременности: внутривенный иммуноглобулин (0,4 г/кг в течение 5 дней каждый месяц беременности)^{D84,85}.
- Всем пациенткам, принимающим гепарин, следует назначать кальций (1500 мг/сут) и витамин D (800 МЕ/сут) для профилактики остеопороза.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ СКВ

- Все больные СКВ подлежат диспансерному наблюдению:
 - ♦ своевременно распознавать начавшееся обострение заболевания и коррекция терапии;
 - ♦ распознавание осложнений лекарственной терапии;
 - ♦ несоблюдение рекомендаций и самостоятельное прерывание лечения — независимые факторы неблагоприятного прогноза болезни;
 - ♦ тщательный мониторинг клинико-лабораторной активности СКВ и профилактики побочных действия лекарственной терапии;
 - ♦ посещение ревматолога не реже 2 раз в 3 мес.
- Каждые 3 мес: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови.
- Ежегодно: исследование липидного профиля (с целью профилактики атеросклероза), денситометрия (диагностика остеопороза), рентгенография костей таза (выявление асептического некроза головки бедренной кости), офтальмологическое обследование (риск развития ретинопатии на фоне применения производных 4-аминоинолина), определение титров аФЛ (при наличии вторичного АФС и планировании беременности), консультативный осмотр гинеколога (риск развития гонадотоксического эффекта и дисплазии).

**ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ СКВ
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ^{D82}**

- При первом визите к ревматологу следует провести:
 - ♦ тщательный осмотр больной СКВ, включая обязательное определение уровня АД;
 - ♦ анализ функции почек (общий анализ мочи, исследование суточной протеинурии, определение клубочковой фильтрации);
 - ♦ общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы;

- ♦ биохимический анализ крови (печёночные ферменты, креатинин);
- ♦ иммунологический анализ крови (анти-ДНК, АНФ, комплемент — обязательно; анти-Ro/SSA и анти-La/SSB — в зависимости от возможностей определения данных АТ в иммунологической лаборатории);
- ♦ определение уровня антикардиолипидных АТ и волчаночного антикоагулянта;
- ♦ эхокардиография (у больных с наличием вторичного АФС) для исключения вегетаций на клапанах сердца.
- Ежемесячно обязателен общий анализ крови и мочи.
- В конце каждого триместра необходимо повторное исследование суточного анализа мочи (с целью определения уровня клубочковой фильтрации и суточной протеинурии), уровня антикардиолипидных АТ и иммунологического анализа крови (анти-ДНК, АНФ, комплемент).
- При наличии вторичного АФС^{D145}:
 - ♦ Тромбоциты: каждую неделю в течение первых 3 нед от начала лечения гепарином, затем 1 раз в месяц.
 - ♦ Обучение: самостоятельное выявление признаков тромбоза.
 - ♦ Изменение веса, АД, белка в моче для ранней диагностики преэклампсии и HELLP-синдрома [вариант гестоза, проявляющийся гемолизом (Hemolysis), повышением печёночных ферментов (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопенией (Low Platelets)].
 - ♦ УЗИ (каждые 4—6 нед начиная с 18—20-й нед беременности) для оценки роста плода.
 - ♦ Число сердечных сокращений у плода начиная с 32—34-й нед гестации.
- В послеродовом периоде (в случае неосложнённых родов) обязателен общий анализ крови и мочи, а также иммунологический анализ крови (анти-ДНК, АНФ, комплемент). Определение уров-

ня суточной протеинурии и клубочковой фильтрации показано больным с поражением почек.

ПРОГНОЗ

- В настоящее время выживаемость больных существенно возросла. Через 10 лет после установления диагноза она составляет 80%, а через 20 лет — 60%.
- В начальный период болезни увеличение летальности связано с тяжёлым поражением внутренних органов (в первую очередь почек и ЦНС) и интеркуррент-

ными инфекциями, а в поздний — часто обусловлена атеросклеротическим поражением сосудов.

- К факторам, связанным с неблагоприятным прогнозом, относят поражение почек (особенно диффузный пролиферативный гломерулонефрит), артериальную гипертензию, мужской пол, начало заболевания в возрасте до 20 лет, АФС, высокую активность заболевания, высокие значения индекса повреждения, присоединение инфекции, осложнения лекарственной терапии.

ПРИЛОЖЕНИЕ К СТАТЬЕ «СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА»

Таблица 1. Индекс активности СКВ «SLAM» (от *англ.* SLE activity measure)

Признаки	Счёт				
	0	1	2	3	
1	2	3	4	5	
<i>Конституциональные</i>					
Потеря веса	—	<10% от массы тела	✓	>10% от массы тела	
Утомляемость	—	Неограничивающая активность		Ограничение функций	
Лихорадка	—	37,5–38,5°C		>38,5°C	
<i>Наружные покровы</i>					
Язвы слизистой рта/носа, или околоногтевая эритема, или «бабочка», или фотосенсибилизация (сыпь), или инфаркты ногтевого ложа	—	Есть			
Алопеция	—	Выпадение волос при травме	Спонтанное выпадение		
Эритематозная, макулопапулярная или дисконидная сыпь, или <i>lupus profundus</i> ,	—	<20% общей поверхности тела	20–50%	>50%	

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
или буллёзные высыпания				
Васкулит (лейкоцитокластический васкулит, уртикарный, пальпируемая пурпура, сетчатое ливедо, язвы или паникулит)	—	<20% общей поверхности тела	20–50%	>50% или некроз
<i>Глаза</i>				
Клеточные тельца	—	+		Острота зрения <20/200
Геморрагии (на сетчатке или сосудистой оболочке) или эписклерит	—	+		То же
Отёк сосочка зрительного нерва или <i>pseudotumor cerebri</i>	—	+		То же или очаговое выпадение зрения
<i>Ретикулоэндотелиальные</i>				
Диффузная лимфаденопатия (шейная, подмышечная, локтевая)	—	Мелкие лимфатические узлы	1,0×1,5 см	
Гепато- или спленомегалия	—	Пальпируются только на вдохе	Пальпируются вне связи с вдохом	
<i>Лёгочные</i>				
Жидкость в плевральной полости/плеврит	—	Одышка или боль только при быстрых движениях. Осмотр — норма или близко к норме	Одышка или боль при физической нагрузке, ослабление дыхания при аускультации и притупление перкуторного звука в нижних долях	Одышка или боль в покое, ослабление дыхания и притупление перкуторного звука в нижних и средних долях

1	2	3	4	5
Пневмонит	—	Только инфильтраты на рентгенограмме	Одышка при нагрузке	Одышка в покое
<i>Сердечно-сосудистые</i>				
Гипертензия	—	Диаст. АД 90–105 мм рт.ст.	Диаст. АД 105–115 мм рт.ст.	Диаст. АД >115 мм рт.ст.
Синдром Рейно	—	+		
Кардит	—	Перикардит (на ЭКГ или шум трения перикарда или выпот на эхокардиограмме)	Боль в грудной клетке или аритмия	Миокардит с гемодинамическими нарушениями или аритмией
<i>Желудочно-кишечные</i>				
Боль в животе (серозит, панкреатит, ишемия кишечника и др.)	—	Жалобы	Боль с ограничением функционирования	Перитонеальные симптомы/асцит
<i>Нейромышечные</i>				
Сосудистые поражения нервной системы (включая множественный мононеврит, транзиторные ишемические атаки, обратимый ишемический неврологический дефицит, цереброваскулярные инсульты, тромбоз сосудов сетчатки)	—	Одиночные транзиторные ишемические атаки (ТИА)	Множественные ТИА/обратимый неврологический дефицит или множественный мононеврит или нейропатия черепных нервов или хорей	Инсульт/миелит, окклюзия сосудов сетчатки
Судороги	—	1–2 раза в месяц	>2 раз в месяц	Эпистатус
Корковая дисфункция	—	Лёгкая депрессия/личностные нарушения или когнитивный дефицит	Нарушения чувствительности или тяжёлая депрессия или когнитивные нарушения, ограничивающие функционирование	Психоз или деменция или кома

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
Головные боли (включая эквиваленты мигрени)	—	Симптомы или транзиторный неврологический дефицит	Нарушение нормальной активности	Нетрудоспособность/асептический менингит
Миалгии/миозит	—	Жалобы	Некоторое ограничение активности	Нетрудоспособность
<i>Суставы</i>				
Артралгии из-за синовита и/или тендосиновита	—	Только артралгии	Объективно: воспаление	Ограничение функции
<i>Другие (не включённые в пункты выше)</i>				
<i>Лабораторные</i>				
Гематокрит	>35	30–35	25–29,9	<25
Лейкоциты	>3500	3500–2000	2000–1000	<1000
Лимфоциты	1500–4000	1499–1000	999–500	<499
Тромбоциты	>150 тыс	100–150 тыс	99–50 тыс	<50 тыс
СОЭ (Westergren)	<25	25–50	51–75	>75
Креатинин (сыворотки) или клиренс креатинина	0,5–1,3 мг/дл (или 80–100%)	1,4–2 мг/дл (79–60%)	2,1–4 мг/дл (30–60%)	>4 мг/дл (<30%)
Мочевой осадок	—	>5 эр. п/зр, или 1–3 зерн. (клеточных) цилиндров п/зр, или 1–2+ (<500 мг/л сут. протеинурия)	>10 эр. п/зр, или >3 зерн. (клеточных) цилиндров п/зр, или 3–4+ (500 мг-3,5 г/л – суточная протеинурия)	>25 эр п/зр, или эритроцитарные цилиндры, или >4+ (>3,5 г/л – суточная протеинурия)

Таблица 2. Индекс активности СКВ SLEDAI (от англ. SLE Disease Activity Index)

Системы органов	Счёт, баллы
1	2
Поражение ЦНС	8×7=56 (max)
• Судороги	8
• Психоз	8
• Общемозговые симптомы	8
• Зрительные нарушения	8
• Патология черепных нервов	8

1	2
• Головные боли	8
• Инсульт	8
Васкулит	8
Артрит	4
Миозит	4
Поражение почек	4×4=16 (max)
• Цилиндрурия	4
• Гематурия	4
• Протеинурия (>0,5 г/сут)	4
• Лейкоцитурия	4
Кожный синдром	2
Алопеция	2
Язвенное поражение слизистых оболочек	2
Плеврит	2
Перикардит	2
Снижение уровня комплемента	2
Повышение титров анти-ДНК	2
Лихорадка	1
Тромбоцитопения	1
Лейкопения	1
Итого	105

Таблица 3. Индекс повреждения при СКВ «SLICC/ACR DAMAGE INDEX»

Признаки	Счёт, баллы
1	2
Глазные (каждый глаз, при клинической оценке)	
Любая катаракта, когда-либо	1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нейропсихические	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счётом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письменном языке, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы	1
Судорожные приступы, требующие терапии в течение 6 мес	1
Инсульты когда-либо (счёт 2, если >1)	1(2)
Черепно-мозговая или периферическая нейропатия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1
Почечные	
Клубочковая фильтрация <50%	1
Протеинурия >3,6 г/сут	1

1	2
<i>или</i>	
Конечная стадия почечного заболевания (вне зависимости от диализа или трансплантации)	3
Лёгочные	
Лёгочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий Р2)	1
Лёгочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное лёгкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт лёгкого (рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистые	
Стенокардия или шунтирование коронарных артерий	1
Инфаркт миокарда когда-либо (счёт 2, если >1)	1(2)
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Поражение клапанов (диастолический шум или систолический шум >3/6)	1
Перикардит в течение 6 месяцев (или перикардэктомия)	1
Периферические сосуды	
Перебегающая хромота в течение 6 месяцев	1
Небольшая «потеря ткани» (подушечка пальца)	1
Значительная «потеря ткани», когда-либо (потеря пальца или конечности) (счёт 2, если больше, чем в одном месте)	1(2)
Венозный тромбоз с отёком, изъязвлением или венозным стазом	1
Желудочно-кишечные	
Инфаркт или резекция кишки (ниже двенадцатиперстной кишки), селезёнки, печени или жёлчного пузыря, когда-либо, по любым причинам (счёт 2, если более, чем в одном месте)	1(2)
Мезентериальная недостаточность	1
Хронический перитонит	1
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ, когда-либо	1
Мышечно-скелетные	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
Аваскулярный некроз (счёт 2, если >1)	1(2)
Остеомиелит	1
Кожные	
Рубцующаяся хроническая алопеция	1
Обширное рубцевание или панникулит (кроме скальпа и подушечек пальцев)	1

1	2
Изъязвление кожи (исключая тромбоз) в течение более 6 мес	1
Преждевременная недостаточность гонад	1
Сахарный диабет (вне зависимости от терапии)	1
Малигнизация (исключая дисплазию) (счёт 2, если более одной локализации)	1(2)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., Gough J.* Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center // *J. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 1265–1270.
2. *Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., Gough J.* Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center // *Ibid.* – P. 1259–1264.
3. *Al-Herz A., Schulzer M., Esdaile J.M.* Survey of antimalarial use in lupus pregnancy and lactation // *Ibid.* – 2002. – Vol. 29. – P. 700.
4. *Alarcon-Segovia D., Tumlin J., Furie R.A. et al.* LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: Results from a randomized, double blind, placebo controlled study // *Arthritis Rheumatol.* – 2003. – Vol. 48, N 2. – P. 442–454.
5. *Alvarez-Nemegyei J., Cobarrubias-Cobos A., Escalante-Triay F. et al.* Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Lupus.* – 1998. – Vol. 7. – P. 414–419.
6. *Appel A.E., Sablay L.B., Golden R.A. et al.* The effect of normalization of serum complement and anti-DNA antibody on the course of lupus nephritis // *Am. J. Med.* – 1978. – Vol. 64. – P. 274–283.
7. *Auslin H.A., Klippel J.K., Balow J.E. et al.* Therapy of lupus nephritis // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314. – P. 614–619.
8. *Austin H.A., Vaugham E.M., Boumpas D.T. et al.* Lupus membranous nephropathy: Controlled trial of prednisone, pulse cyclophosphamide and cyclosporine (abstract) // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – P. A439.
9. *Baletta M., Sabella D., Magri P. et al.* Cyclosporin plus steroids versus steroids alone in the treatment of lupus nephritis / Eds Sessa, Meroni, Battini // *Contrib. Nephrol.* – 1992. – Vol. 99. – P. 129–136.
10. *Bansal V.K., Beto J.A.* Treatment of lupus nephritis, a meta-analysis of clinical trials // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol. 29. – P. 193–199.
11. *Barile L., Olguin L., Ariza R. et al.* Controlled clinical trial of cyclophosphamide vs methylprednisolone in severe neurologic manifestation in SLE // *Arthritis Rheum (Abstracts).* – 2001. – Vol. 88.
12. *Barile L.A., Jara L.J., Medina-Rodriguez F. et al.* Pulmonary haemorrhage in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 1997. – Vol. 6. – P. 445–448.
13. *Barile L., Lavalle C.* Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus. The effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide // *J. Rheumatol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 370.
14. *Ben-Cherit E., Putterman C., Naparstek Y.* Lupus refractory pleural effusion: transient reasons to intravenous immunoglobulins // *Ibid.* – 1991. – Vol. 18. – P. 1635–1637.
15. *Bernas B.L., Hill J.A.* Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 1722.
16. *Blanchette V., Freedman J., Garvey B.* Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults // *Semin. Hematol.* – 1998. – Vol. 35. – Suppl. 1. – P. 36.
17. *Boehm I.B., Boehm G.A., Bauer R.* Management of cutaneous lupus erythe-

- motosus with low dose methotrexate: indication for modulation of inflammatory mechanisms // *Rheumatol. Int.* — 1998. — Vol. 18. — P. 59–62.
18. *Boletis J.N., Ioannidis J.P.A., Boki K.A., Moutsopoulos H.M.* Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 569–570.
19. *Bootsma H., Spronk P., Derksen R. et al.* Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus // *Ibid.* — 1995. — Vol. 345. — P. 1595–1599.
20. *Boumpas D.T., Barez S., Klippel J.H., Balow J.E.* Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus // *Ann. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 112. — P. 674.
21. *Boumpas D.T., Austin H.A., Vaughn E.M. et al.* Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis // *Lancet.* — 1992. — Vol. 340. — P. 741–745.
22. *Boumpas D.T., Fessler B.J., Austin H.A. III et al.* Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 123. — P. 42.
23. *Boumpas D.T., Patronas N.J., Dalakas M.C. et al.* Acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: Magnetic resonance imaging and review of the literature // *J. Rheumatol.* — 1990. — Vol. 17. — P. 89.
24. *Boumpas D.T., Yamada H., Patronas N.J. et al.* Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus // *Q. J. Med.* — 1991. — Vol. 81, N 296. — P. 975–984.
25. *Buchanan N.M.M., Toubi E., Khamashta M.A. et al.* Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases // *Ann. Rheum. Dis.* — 1996. — Vol. 55. — P. 486–488.
26. *Cade R., Spooner G., Schlein E. et al.* Comparison of azathioprine, prednisone, and heparin alone or combined in treating lupus nephritis // *Nephron.* — 1973. — Vol. 10. — P. 37–56.
27. *Callen J.P., Spencer L.V., Bhatnagar Burruss J. et al.* Azathioprine: an effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis // *Arch. Dermatol.* — 1991. — Vol. 127. — P. 515–522.
28. *Callen J.P.* Treatment of cutaneous lesions in patients with lupus erythematosus // *Dermatol. Clin.* — 1994. — Vol. 12. — P. 201–206.
29. *Carette S., Klippel J.H., Decker J.L. et al.* Controlled studies of role immunosuppressive drugs in lupus nephritis // *Ann. Intern. Med.* — 1983. — Vol. 99. — P. 1–8.
30. *Carneiro J.R.M., Sato E.* Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 26. — P. 1275–1279.
31. *Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period // *Medicine.* — 1990. — Vol. 78. — P. 167–175.
32. *Chan T.M., Li F.K., Hao W.K. et al.* Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression // *Lupus.* — 1999. — Vol. 8. — P. 545–551.
33. *Chan T.M., Li F.K., Tang C.S.O. et al.* Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1156–1162.
34. *Chang D.M., Lan J.L., Lin H.Y., Luo S.F.* Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 2942–2947.
35. *Contreras G., Pardo V., Leclercq B. et al.* Maintenance therapy for proliferative form of lupus nephritis: a randomized clinical trial comparing quarterly intravenous cyclophosphamide versus oral mycophenolate mofetil

- or azathioprine (abstract) // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 15 A.
36. *Corley C.C.Jr, Lessner H.E., Larsen W.E.* Azathioprine therapy of «autoimmune» diseases // *Am. J. Med.* — 1966. — Vol. 41. — P. 404.
37. *Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Aymard G. et al.* Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 1123–1124.
38. *Coul B.M., Williams L.S., Goldstein L.B. et al.* Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke. Report of the joint stroke guideline development committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a Division of the American Heart Associations) // *Stroke.* — 2002. — Vol. 33. — P. 1934–1942.
39. *Cuadrado M.J.* Treatment and monitoring of patients with antiphospholipid antibodies and thrombotic history (Hughes syndrome) // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2002. — Vol. 4. — P. 392.
40. *D’Cruz D.* Antimalarial therapy: a panacea for mild lupus? // *Lupus.* — 2001. — Vol. 10. — P. 148–151.
41. *D’Cruz D., Khamashta M., Hughes G.* Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus // *Dubois’ Lupus Erythematosus.* — 2002. — P. 663–683.
42. *Derksen R.H.W.M., Hene R.J., Kallenberg C.G.M. et al.* Prospective multicenter trial on the short term effect of plasma exchange versus cytotoxic drugs in steroid resistant lupus nephritis // *Neth. J. Med.* — 1988. — Vol. 33. — P. 168–177.
43. *Derksen H.W.M., Khamashta M.A., Branch D.W.* Management of the obstetric antiphospholipid syndrome // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 50. — P. 1028–1039.
44. *Dinanat H.J., Decker J.L., Klippel J.H. et al.* Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis // *Ann. Intern. Med.* — 1982. — Vol. 96. — P. 728–736.
45. *Donadio J.V., Holley K.E., Wagoner R.D. et al.* Further observation on the treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine // *Arthritis Rheum.* — 1974. — Vol. 17. — P. 573–581.
46. *Donadio J.V., Holley K.E., Ferguson R.H., Ilstrup D.M.* Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide // *N. Engl. J. Med.* — 1978. — Vol. 299. — P. 1151–1155.
47. *Donadio J.V., Holley K.E., Wagoner R.D. et al.* Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine // *Ann. Intern. Med.* — 1972. — Vol. 77. — P. 829–835.
48. *Dooley M.A., Cosio F.G., Nachman P. et al.* Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: Clinical observations // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 833.
49. *Dubois E.L.* Letter: Ibuprofen for systemic lupus erythematosus // *N. Engl. J. Med.* — 1975. — Vol. 293. — P. 779.
50. *Euler H.H., Schroeder J.O., Harten P. et al.* Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide // *Arthritis Rheum.* — 1994. — Vol. 37. — P. 1784.
51. *Felson D.T., Anderson J.* Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — Vol. 311. — P. 1528–1533.
52. *Flanc R.S., Roberts M.A., Strippoli G.F.M. et al.* Treatment for lupus nephritis // *The Cochrane Library.* — 2004. — Is. 2.
53. *Fleming H.G. et al.* Bullous systemic lupus erythematosus // *Int. J. Dermatol.* — 1989. — Vol. 28. — P. 321–326.
54. *Fu L.W., Yang L.Y., Chen W.P., Lin C.Y.* Clinical efficacy of cyclosporin A neoral in the treatment of pediatric lupus nephritis with heavy proteinuria // *Br. J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 37. — P. 217–221.
55. *Fucuda M., Kamiyama Y., Kawahara K. et al.* The favorable effect of cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of massive pulmonary haemorrhage in systemic lupus erythematosus // *Eur. J. Paediatr.* — 1994. — Vol. 153. — P. 167–170.

56. Galindo-Rodriguez G., Avina-Zubieta J.A., Pizarro S. et al. Cyclophosphamide pulse therapy in optic neuritis due to systemic lupus erythematosus: an open trial // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 106, N 1. — P. 65–69.
57. George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology // *Blood*. — 1996. — Vol. 88. — P. 3.
58. Ginsberg J.S., Wells P.S., Brill-Edwards P. et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism // *Ibid.* — 1995. — Vol. 86. — P. 3685.
59. Glicklich D., Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide // *Am. J. Kidney Dis.* — 1998. — Vol. 32. — P. 318.
60. Ginzler E., Diamond H., Guttadauria M., Kaplan D. Prednisone and azathioprine compared to prednisone plus low dose azathioprine and cyclophosphamide in the treatment of diffuse lupus nephritis // *Arthritis Rheum.* — 1976. — Vol. 19. — P. 693–699.
61. Goebel K.M., Gassel W.D., Goebel F.D. Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus // *Scand. J. Haematol.* — 1973. — Vol. 10. — P. 28.
62. Goldstein E., Carey W. Discoid lupus erythematosus: successful treatment with oral methotrexate // *Arch. Dermatol.* — 1994. — Vol. 130. — P. 938–939.
63. Gourley M.F., Austin H.A., Scott D. et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide alone or in combination in patients with lupus nephritis // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 125. — P. 549–557.
64. Hahn B.V., Kantor O.S., Osterland C.K. Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus // *Ibid.* — 1975. — Vol. 83. — P. 597–605.
65. Hellmann D.B., Petri M., Whiting-O'Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms // *Medicine (Baltimore)*. — 1987. — Vol. 66. — P. 341–348.
66. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J.L. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 1692–1711.
67. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. [Letter] // *Arthritis Rheum.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1725.
68. Houssiau F.A., Vasconcelos C., D'Cruz D. et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis // *Ibid.* — 2002. — Vol. 46. — P. 2121–2131.
69. Illei G.G., Austin H.A., Crane M. et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 135. — P. 248–2457.
70. Illei G.G., Takada K., Parkin D. et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 995–1002.
71. Ioannou Y., Isenberg D.A. Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge // *Postgrad. Med. J.* — 2002. — Vol. 78. — P. 599–606.
72. Jacob H.S. Pulse steroids in hematologic diseases // *Hosp. Pract. (Off. Ed.)* — 1985. — Vol. 20. — P. 87.
73. Jessop S., Whitelaw D., Jordaen F. Drugs for discoid lupus erythematosus // *The Cochrane Library*. — 2004. — Is. 2.
74. Kashgarian M. Lupus nephritis: pathology, pathogenesis, clinical correlations, and prognosis // *Dubois' Lupus Erythematosus*. — 2002. — P. 1061–1076.
75. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 993.
76. Kolasinski S.L., Chung J.B., Albert D.A. What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review // *Arthritis Care Res.* — 2002. — Vol. 47. — P. 450–455.

77. Kovacs B., Lafferty T.L., Brent L.H., DeHoratius R.J. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: An analysis of 14 cases and review of the literature // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – Vol. 59. – P. 120.
78. Levy Y., Sherer Y., George J. et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 29. – P. 321.
79. Levy R.A., Vilela V.S., Cataldo M.J. et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study // *Lupus.* – 2001. – Vol. 10. – P. 401–404.
80. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Lan S. et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 1373–1379.
81. Liebling M.R., McLaughlin K., Boonsue S. et al. Monthly pulses of methylprednisolone in SLE nephritis // *J. Rheumatol.* – 1982. – Vol. 9. – P. 543–548.
82. Lockshin M.D., Sammaritano L.R. Lupus pregnancy // *Autoimmunity.* – 2003. – Vol. 36. – P. 33.
83. Maier W.P., Gordon D.S., Howard R.F. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33. – P. 1233.
84. Malaviya A.N., Mourou M. Should low-dose aspirin also be a background therapy for all patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 2000. – Vol. 9. – P. 561–562.
85. Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al. Age specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 145. – P. 408–415.
86. Meinao I.M., Sato E., Andrade L.E.G. et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 1996. – Vol. 5. – P. 237–241.
87. Mok C.C., Ho C., Siu Y.P. et al. Treatment of diffuse lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide containing regimens // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 38. – P. 256–264.
88. Mok C.C., Ho C.T., Chan K.W. et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 1003.
89. Mok C.C., Ying K.Y., Tang C.W. et al. Role of azathioprine in the prevention of renal relapses after successful cyclophosphamide induction of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis [abstract] // *Ibid.* – Suppl. – P. S289.
90. Mok C.C., Lau C.S., Chan E.Y., Wong R.W. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: Clinical presentation, treatment, and outcome // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 467.
91. Moore P.M., Cupps T.R. Neurological complications of vasculitis // *Ann. Neurol.* – 1983. – Vol. 14. – P. 55.
92. Murphy S., LoBuglio A.F. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia // *Semin. Hematol.* – 1976. – Vol. 13. – P. 323.
93. Neuwelt C.M., Lakcs S., Kaye B.R. et al. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 98. – P. 32.
94. Nossent H.C., Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis // *Rheumatology (Oxford).* – 2000. – Vol. 39. – P. 969.
95. Parke A.L. Antimalarial drugs, systemic lupus erythematosus and pregnancy // *J. Rheumatol.* – 1988. – Vol. 15. – P. 607–610.
96. Parke A.L., West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus // *Ibid.* – 1996. – Vol. 23. – P. 1715–1718.
97. Petri M.A., Lahita B.G., van Vollenhoven R.F. et al. Effects of prasterone on corticosteroid requirement of women with systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 1820–1829.
98. Petersen H.H., Nielsen H., Hansen M. et al. High dose immunoglobulin therapy in pericarditis caused by SLE // *Scand.*

- J. Rheumatol. — 1990. — Vol. 19. — P. 91–93.
99. *Petri M.* Mycophenolate mofetil treatment of SLE // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42. — Suppl. — P. S303.
100. *Petri M., Allbritton J.* Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study // *J. Rheumatol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 265–269.
101. *Petri M., Spence D., Bone L.R., Hochberg M.C.* Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices // *Medicine (Baltimore).* — 1992. — Vol. 71. — P. 291–302.
102. *Pohl M.A., Lan S., Berl T. et al.* Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114. — P. 924–929.
103. *Quismorio F.P.Jr.* Hematologic and lymphoid abnormalities in systemic lupus erythematosus // *Dubois' Lupus Erythematosus.* — 2002. — P. 793–819.
104. *Radhakrishnan J., Kunis C.L., D'Agati V., Appel G.B.* Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy // *Clin. Nephrol.* — 1994. — Vol. 42. — P. 147.
105. *Rahman P., Humphrey-Murto S., Gladman D.D., Urowitz M.B.* Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 25. — P. 243.
106. *Ramos P.C., Mendez M.J., Ames P.R. et al.* Pulse cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 295.
107. *Rock G.A., Shumack K.H., Buscard N.A. et al.* Canadian Apheresis Study group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 393–397.
108. *Rosove M.H., Brewer P.M.* Antiphospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 117. — P. 303.
109. *Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Hughes G.R.V.* Antiagregant and anticoagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes syndrome // *Lupus.* — 2001. — Vol. 10. — P. 241–245.
110. *Rund D., Schaap T., Gillis S.* Intensive plasmapheresis for severe thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term clinical outcome // *J. Clin. Apheresis.* — 1997. — Vol. 12. — P. 194–195.
111. *Sammaritano L.* Update on the management of the pregnant patients with antiphospholipid antibody // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2001. — Vol. 3. — P. 213–221.
112. *Sanchez-Guerrero J., Karlson E.W., Liang M.H. et al.* Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* — 1997. — Vol. 40. — P. 804–808.
113. *Sanchez-Guerrero J., Liang M.H., Karlson E.W. et al.* Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122. — P. 430–433.
114. *Scott J.R., Branch W.D., Kochenour N.K., Ward K.* Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies and Rh immunization // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 159. — P. 1055.
115. *Sesso R., Monteiro M., Sato E. et al.* A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis // *Lupus.* — 1994. — Vol. 3. — P. 107–112.
116. *Schnabel A., Reuter M., Gross W.L.* Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41. — P. 1215–1220.
117. *Simms R.W., Anderson J.J., Zebrini A., Felson D.T.* Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis [Abstract] // *Ibid.* — 1993. — Vol. 36. N 9. — Suppl. — P. S50.
118. *Spinnato J.A., Clark A.L., Pierangeli S.S., Harris E.N.* Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid

- syndrome in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 172. — P. 690.
119. *Steinberg A.D., Steinberg S.C.* Long term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34. — P. 945–950.
120. *Steinberg A.D., Decker J.L.* A double blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis // *Ibid.* — 1974. — Vol. 17. — P. 923–937.
121. *Steinberg A.D., Kaltreider H.B., Staples P.J. et al.* Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 1971. — Vol. 75. — P. 165–171.
122. *Stojanovich L., Stojanovich R., Kostich V., Dzijlich E.* Neuropsychiatric lupus favourable response to low dose i.v. cyclophosphamide and prednisolone (pilot study) // *Lupus.* — 2003. — Vol. 12. — P. 3.
123. *Strand V., Gladman D., Isenberg D.* Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV // *Ibid.* — 2000. — Vol. 9. — P. 322–327.
124. *Sugiyama M., Ogasawara H., Kaneko H. et al.* Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* — 1998. — Vol. 7, N 1. — P. 53–56.
125. *Sztejnbock M., Stewart A., Diamond H., Kaplan D.* Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* — 1971. — Vol. 14. — P. 639–645.
126. *Tam L.S., Li E.K., Leung C.B. et al.* Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A // *QJM.* — 1998. — Vol. 91. — P. 573.
127. *Tam E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* — 1982. — Vol. 25. — P. 1271–1277.
128. *The Canadian Hydroxychloroquine Study Group.* A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 150–154.
129. *The Canadian Hydroxychloroquine Study Group.* A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* — 1998. — Vol. 7. — P. 80–85.
130. *Trevisani V.F.M., Castro A.A., Neto J.F. et al.* Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus // *The Cochrane Library.* — 2004. — Is. 2.
131. *Uramoto K.M., Michet C.J., Thumbo J. et al.* Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950–1992 // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42. — P. 46–50.
132. *van Vollenhoven R., Engleman E.G., McGuire J.L.* Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial // *Arthritis Rheum.* — 1995. — Vol. 38. — P. 1826–1831.
133. *van Vollenhoven R.F., Park J.L., Genovese U.C. et al.* A double-blind, placebo-controlled clinical trial of dehydroepiandrosterone in severe systemic lupus erythematosus // *Lupus.* — 1999. — Vol. 8. — P. 181–187.
134. *Van Vollenhoven H.F.* Denhydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2000. — Vol. 26. — P. 349–62.
135. *Van Vollenhoven R.F., Elliott D., Powell M. et al.* Dehydroepiandrosterone improves cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus—results of double blind placebo controlled pilot study // *Arthritis Rheum (Abstracts).* — 2001. — P. 26.
136. *Wachl D.G., Bounameaux H., de Moerloose P., Sarasin F.P.* Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 2042–2048.
137. *Wallace D.J., Goldfinger D., Pepkowitz S.H. et al.* Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide apheresis for proliferative lupus nephritis // *J. Clin. Apheresis.* — 1998. — Vol. 13. — P. 163–166.

138. *Wallace D.J.* Antimalarial agents and lupus // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 1994. — Vol. 20. — P. 243.
139. *Wallace D.J., Hahn B.H., Klippel J.N.* Clinical and laboratory features of lupus nephritis // *Dubois' Lupus Erythematosus.* — 2002. — P. 1077–1091.
140. *Weitz J.I.* Low-molecular-weight heparins // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 688–698.
141. *Williams H.J., Egger M.J., Singer J.Z. et al.* Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21. — P. 1457–1462.
142. *Wilson K., Abeles M.* A 2-year, open ended trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus // *Ibid.* — P. 1674.
143. *Yoon K.H.* Sufficient evidence to consider hydroxychloroquine as an adjunct therapy in antiphospholipid antibody (Hughes') syndrome // *Ibid.* — P. 2002.
144. *Иванова М.М.* Системная красная волчанка // *Диффузные болезни соединительной ткани.* — М.: Медицина, 1994. — С. 231–301.
145. *Насонов Е.Л.* Антифосфолипидный синдром. — М.: Литера, 2004.
146. *Насонов Е.Л.* Противовоспалительная терапия ревматических болезней. — М.: М-Сити, 1996.
147. *Соловьёв С.К.* Лечение ревматических болезней ударными дозами метипреда (пульс-терапия). — М.: Мик, 1999.
148. *Соловьёв С.К.* Интенсивная терапия ревматических болезней. Пособие для врачей. — М.: Мик, 2001.

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, основные клинические признаки которого обусловлены распространёнными нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов.

Системная склеродермия — важнейший представитель склеродермической группы болезней, к которым также относятся ограниченная (очаговая) склеродермия, диффузный эозинофильный фасцит, склередема Бушке, мультифокальный фиброз, индуцированные формы склеродермии и псевдосклеродермические синдромы.

МКБ-10: М34 Системный склероз; **М34.0** Прогрессирующий системный склероз; **М34.1** Синдром CREST; **М34.2** Системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями; **М34.8** Другие формы системного склероза.

Аббревиатуры: ССД — системная склеродермия; ИЗЛ — интерстициальное заболевание лёгких.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ^{с1}

- Распространённость ССД различается между отдельными географическими зонами и этническими группами, в том числе проживающими в одном регионе.
- Первичная заболеваемость колеблется от 3,7 до 19,0 на 1 млн населения в год.
- ССД чаще встречается у женщин (соотношение 5–7 к 1) в возрасте 30–60 лет.

Профилактика не проводится.

Скрининг не проводится.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от распространённости поражения кожи (индурация) и основного симптомокомплекса выделяют несколько клинических форм^{2,3}.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

- **Диффузная форма**
 - ♦ Генерализованное поражение кожи конечностей, лица и туловища в течение года; синдром Рейно появляется одновременно или после поражения кожи.
 - ♦ Раннее развитие висцеральной патологии (интерстициального поражения лёгких, поражения ЖКТ, миокарда, почек).
 - ♦ Значительная редукция капилляров ногтевого ложа с формированием аваскулярных участков (по данным капилляроскопии ногтевого ложа).
 - ♦ Выявление АТ к топоизомеразе-1 (Scl-70).
- **Лимитированная форма**
 - ♦ Длительный период изолированного феномена Рейно.
 - ♦ Поражение кожи ограничено областью лица и кистей/стоп.
 - ♦ Позднее развитие лёгочной гипертензии, поражение ЖКТ, телангиэктазии, кальциноз (CREST-синдром: аббревиатура от Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasia).
 - ♦ Выявление антицентромерных АТ.
 - ♦ Расширение капилляров ногтевого ложа без выраженных аваскулярных участков.
- **Склеродермия без склеродермы**

Для склеродермии без склеродермы (scleroderma sine scleroderma) характерно:

 - ♦ Нет уплотнения кожи.
 - ♦ Феномен Рейно.
 - ♦ Признаки лёгочного фиброза, острой склеродермической почки, поражения сердца и ЖКТ.
 - ♦ Выявление антинуклеарных АТ (Scl-70, АСА, нуклеолярных).
- **Перекрёстные формы.** Для перекрёстных форм (overlap-syndromes) характерно сочетание клинических признаков

ССД и одного или нескольких системных заболеваний соединительной ткани.

- **Ювенильная склеродермия**
 - ♦ Начало болезни до 16 лет.
 - ♦ Поражение кожи нередко по типу очаговой или линейной (гемиформа) склеродермии.
 - ♦ Склонность к образованию контрактур. Возможны аномалии развития конечностей.
 - ♦ Умеренная висцеральная патология (выявляется главным образом при инструментальном исследовании).
- **Пресклеродермия.** Выделяют также так называемую пресклеродермию, к ней относят больных с изолированным феноменом Рейно в сочетании с капилляроскопическими изменениями или иммунологическими нарушениями, характерными для ССД³.

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ И СТАДИИ РАЗВИТИЯ

В отечественную классификацию (Н.Г. Гусева, 1975) включены также варианты течения и стадии развития ССД.

- **Варианты течения**
 - ♦ Острое, быстро прогрессирующее течение характеризуется развитием генерализованного фиброза кожи (диффузная форма) и внутренних органов (сердца, лёгких, почек) в первые 2 года от начала заболевания; ранее нередко заканчивалось летальным исходом; современная адекватная терапия улучшила прогноз этой категории больных.
 - ♦ При подостром, умеренно прогрессирующем течении клинически и лабораторно отмечается преобладание признаков иммунного воспаления (плотный отёк кожи, артрит, миозит), нередко overlap-синдромы.
 - ♦ Хроническое, медленно прогрессирующее течение отличается преобладанием сосудистой патологии: в начале заболевания — многолетний синдром Рейно с постепенным развитием умеренных кожных изменений (лимитированная форма), нарастанием сосу-

дистых ишемических расстройств, висцеральной патологии (поражение ЖКТ, лёгочная гипертензия).

Прогностические различия вариантов течения иллюстрирует 5- и 10-летняя выживаемость, которая при остром течении составляет 4 и 0%, при подостром 75 и 61%, а при хроническом — 88 и 84% соответственно. В настоящее время при более ранней диагностике и современной терапии прогноз больных ССД улучшился, но различия в дебюте, основных клинических проявлениях и эволюции сохраняются.

• Стадии ССД

I — начальная, когда выявляются 1–3 локализации болезни.

II — стадия генерализации, отражающая системный, полисиндромный характер процесса.

III — поздняя (терминальная), когда имеется уже недостаточность одного или более органов (сердца, лёгких, почек). Все 3 параметра классификации ССД рекомендуется использовать при постановке диагноза, определении прогноза и выборе адекватной терапии.

ДИАГНОЗ

Диагноз ССД основывается главным образом на характерных клинических проявлениях заболевания. Клиническая картина ССД полиморфна и широко варьирует в зависимости от характера течения, клинической формы и преобладающей патологии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Конституциональные симптомы — слабость, утомляемость, потеря веса, субфебрильная лихорадка и др. наблюдаются в дебюте болезни (в основном у больных диффузной формой) и представляют диагностические затруднения до появления характерных кожных и висцеральных признаков ССД.

ПОРАЖЕНИЕ СОСУДОВ

- **Феномен Рейно** — симметричный пароксизмальный спазм дигитальных артерий, кожных артериол и артерио-

нозных шунтов, индуцированный холодом или эмоциональным стрессом, характеризуется последовательным изменением окраски кожи пальцев (побеление, цианоз, покраснение). Вазоспазм часто сопровождается онемением пальцев и болью. У многих больных ССД атаки Рейно имеют пролонгированный характер вследствие структурных изменений сосудов и перманентно сниженного кровотока.

- **Телангиэктазии** — расширенные капилляры и венулы с характерной локализацией на пальцах кистей, ладонях и лице, в том числе на губах, являются поздним признаком болезни.

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ

- **Уплотнение кожи** (склеродерма) — всегда начинается с пальцев кистей (склеродактилия). Выраженность уплотнения кожи оценивается пальпаторно по 4-балльной системе: 0 — уплотнения нет; 1 — незначительное уплотнение; 2 — умеренное уплотнение; 3 — выраженное уплотнение (невозможно собрать в складку). Для объективизации поражения кожи определяется кожный счёт, который представляет сумму балльной оценки выраженности уплотнения кожи в 17 анатомических областях: на лице, груди, животе и на симметричных отделах конечностей — пальцах, кистях, предплечьях, плечах, бёдрах, голенях и стопах^{4,5}. При ССД отмечается стадийность поражения кожи: отёк, индурация, атрофия⁶. Выраженность уплотнения кожи различается между отдельными больными и достигает максимума в первые 3—4 года болезни. Кожный счёт коррелирует с висцеральной патологией и является одним из предикторов неблагоприятного исхода ССД⁷.
- **Симптом «кисета»** — уменьшение ротовой апертуры, истончение красной каймы губ, вокруг которых формируются радиальные складки.
- **Дигитальные язвы** — характерный признак ССД (включён в классифика-

ционные критерии), развивается на дистальных фалангах пальцев кистей; могут быть резко болезненными, отличаются торпидностью к лечению и рецидивирующим течением.

- **Язвенные поражения кожи** наблюдаются и на участках, подвергающихся механическим воздействиям, — над локтевыми и коленными суставами, в области лодыжек и пяток.
- **Сухая гангрена** — некроз кожи и подкожных мягких тканей начинается с дистальных фаланг пальцев и может распространяться на средние фаланги с последующей демаркацией и самоампутацией.
- **Гиперпигментация** — ограниченная или диффузная, с участками гипо- или депигментации («соль с перцем»).
- **Дигитальные рубчики** — точечные участки атрофии кожи дистальных фаланг пальцев кистей («крысиный укус»).
- Вследствие атрофии волосяных фолликулов, потовых и сальных желёз, кожа в местах уплотнения становится сухой и шершавой, исчезает волосяной покров.
- **Кальцинаты** — небольших размеров подкожные отложения солей кальция, обычно появляются на пальцах кистей и на участках, часто подвергающихся травмам. Кальцинаты могут вскрываться с выделением творожистой массы.

Поражение слизистых оболочек: характерным признаком ССД является утолщение и укорочение уздечки языка.

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ И КОСТЕЙ

- **Полиартралгии** и утренняя скованность являются частым проявлением ССД, особенно на ранних стадиях болезни.
- **Артриты** нехарактерны для ССД, в то же время у 20% больных выявляется эрозивная артропатия⁸.
- **Акроостеолиз** — резорбция концевых отделов дистальных фаланг кистей вследствие длительной ишемии, проявляется укорочением и деформацией пальцев. В некоторых случаях наблюдается рассасывание дистального отде-

ла лучевых костей и отростков нижней челюсти.

- **Симптом трения сухожилий** — крепитация, определяемая пальпаторно у больных диффузной формой ССД при активных сгибательных и разгибательных движениях пальцев и кистей; является предиктором последующего диффузного поражения кожи⁹.
- **Сгибательные контрактуры**, преимущественно суставов кистей, являются следствием локального уплотнения кожи с вовлечением сухожилий и их оболочек. Встречаются чаще у больных с диффузной формой ССД, при которой могут выявляться контрактуры и крупных суставов конечностей. Усиление контрактур ассоциируется с активностью и прогрессирующим течением заболевания^{10,11}.

ПОРАЖЕНИЕ МЫШЦ

- Вовлечение мышц проявляется двумя различными формами миопатии^{12,13}:
 - ♦ Невоспалительная непрогрессирующая фиброзная миопатия — является более частой формой поражения мышц при ССД, характеризуется незначительной слабостью проксимальных групп мышц и минимальным повышением уровня КФК.
 - ♦ Воспалительная миопатия — проявляется миалгиями, проксимальной мышечной слабостью, значительным (в 2 и более раза) повышением КФК, воспалительными изменениями ЭМГ и биоптатов.
- При диффузной форме ССД может развиваться атрофия мышц, связанная с нарушением подвижности и контрактурами.

ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

- **Гипотония пищевода** — наиболее частая форма поражения пищевода и ЖКТ в целом; проявляется дисфагией, чувством кома за грудиной после еды, стойкой изжогой, усиливающейся в горизонтальном положении.

- **Стриктура** — сужение просвета нижней трети пищевода, вследствие чего становится невозможным приём твердой пищи. Формирование стриктур приводит к значительному уменьшению выраженности изжоги.
- **Эрозии и язвы пищевода** появляются вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, сопровождаются выраженной изжогой и болью за грудиной.
- **Гипотония желудка** — боль в эпигастрии и быстро наступающее чувство насыщения вследствие нарушения эвакуации содержимого желудка.
- **Желудочное кровотечение** — редкое, но серьёзное осложнение, может появиться при множественных телангиэктазиях слизистой желудка¹⁴.
- **Синдром мальабсорбции** — проявляется метеоризмом, стеатореей, чередованием запоров и диарей, потерей веса.
- **Интестинальная псевдообструкция** — редкое осложнение, проявляется симптоматикой паралитического илеуса.
- **Поражение толстой кишки** приводит к запорам (менее 2 спонтанных дефекаций в неделю) и недержанию кала; встречается с такой же частотой, как и гипотония пищевода¹⁵.

ПОРАЖЕНИЕ ЛЁГКИХ

Вовлечение лёгких наблюдается у 70% больных ССД и по частоте уступает только поражению пищевода. Основными клинико-морфологическими видами поражения лёгких при ССД являются интерстициальное заболевание лёгких (фиброз лёгких) и лёгочная гипертензия.

- **Интерстициальное заболевание лёгких (ИЗЛ)** развивается преимущественно в первые 5 лет болезни и более выражено при диффузной форме ССД. Клинические проявления ИЗЛ неспецифичны и включают одышку, сухой кашель и слабость. Одышка вначале наблюдается при физических нагрузках, а при значительном уменьшении дыхательных объёмов появляется и в покое. Развитие клинических симптомов указывает на распространён-

ный характер фиброза, так как лёгкие обладают большими резервными возможностями. Характерным аускультативным признаком ИЗЛ является двухсторонняя базальная крепитация, которую часто описывают как «треск целлофана». Факторами риска ИЗЛ являются: диффузная форма ССД, снижение форсированной жизненной ёмкости лёгких в дебюте болезни и наличие Scl-70 AT¹⁶. На прогрессирование лёгочного фиброза указывают уменьшение форсированной жизненной ёмкости лёгких и диффузионной способности СО в течение предшествующих 6–12 мес; распространение изменений типа матового стекла и картина «сотового» лёгкого при КТВР; увеличение числа нейтрофилов и/или эозинофилов в лаважной жидкости^{С17}. Клиническим эквивалентом прогрессирующего ИЗЛ является усиление одышки.

- **Лёгочная гипертензия** определяется как повышение давления в лёгочной артерии выше 25 мм Hg в покое или 30 мм Hg при физических нагрузках. Лёгочная гипертензия может быть первичной (изолированной) — вследствие поражения сосудов или вторичной — в результате поражения интерстициальной ткани лёгких, развивается в среднем у 10% больных, преимущественно на поздних стадиях болезни и при лимитированной форме ССД^{С18}. Основным клиническим признаком лёгочной гипертензии, так же как и при ИЗЛ, является одышка, которая имеет тенденцию к быстрому прогрессированию в течение нескольких месяцев. Аускультативным признаком лёгочной гипертензии являются акцент и раздвоение второго тона на лёгочной артерии и трёхстворчатом клапане, особенно явное на высоте вдоха. Предиктором лёгочной гипертензии является изолированное уменьшение диффузионной способности СО (<60% от должной величины)^{С19}.
- Боль в груди и кровохарканье нехарактерны для ССД, и при появлении не-

обходимо исключить другие возможные причины этих симптомов.

- Кроме указанных, при ССД наблюдается ряд более редких вариантов лёгочной патологии, включая поражение плевры, аспирационную пневмонию, спонтанный пневмоторакс, лекарственный пневмонит.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА

Симптомами поражения сердца являются чувство дискомфорта или длительные тупые боли в прекардиальной области, сердцебиение и аритмии, одышка в покое или при нагрузках. Боли в груди могут быть вызваны также поражением пищевода или мышц грудной стенки. Во многих случаях поражение сердца при ССД протекает бессимптомно и выявляется при инструментальном обследовании.

- **Фиброз миокарда желудочков** — характерный патоморфологический признак склеродермического поражения сердца, является причиной систолической и диастолической дисфункции левого желудочка со снижением фракции выброса.
- **Аритмии** и нарушения проводимости сердца выявляются у 70% больных и отличаются большим разнообразием. Частыми нарушениями ритма являются суправентрикулярная тахикардия, политопные и групповые экстрасистолы. Выраженность аритмий коррелирует с тяжестью поражения сердца и существенно ухудшает прогноз, особенно у больных с одновременным вовлечением скелетных мышц, и могут быть причиной внезапной смерти²⁰. Нарушения проводимости сердца проявляются в основном удлинением интервала P–Q, дефектами внутрижелудочковой проводимости и блокадой передней левой ножки пучка Гиса.
- **Признаки миокардита** наблюдаются почти исключительно у больных с симптоматикой полимиозита; миокардит ассоциируется с низкой выживаемостью больных²¹.
- **Поражение перикарда** в виде адгезивного и, реже, экссудативного перикар-

дита при специальном исследовании выявляется у 70–80% больных и чаще протекает бессимптомно²². В редких случаях наблюдается значительный выпот в перикард, который может привести к тампонаде сердца.

- **Сердечная недостаточность** развивается редко, но в случаях появления отличается рефрактерностью к терапии и неблагоприятным прогнозом.
- Изменения сердца могут развиваться вторично, вследствие патологии лёгких (лёгочная гипертензия) или почек (склеродермический почечный криз).

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

В клинических исследованиях в среднем у 50% больных выявляются те или иные признаки почечной дисфункции: протеинурия, гематурия, незначительное повышение уровня креатинина в крови, артериальная гипертензия^{С23,24}. Следует учитывать, что эти изменения могут быть вызваны и другими причинами, такими как сердечная недостаточность, лёгочная гипертензия, нефротоксическое действие лекарств и др.

- Выраженное поражение почек — склеродермический почечный криз, развивается у 5–10% больных, преимущественно у больных с диффузной формой ССД^{С7,25}. Характерными проявлениями склеродермического почечного криза являются:

- ◊ остро развившаяся и быстро прогрессирующая почечная недостаточность, обычно в отсутствие предшествующего заболевания почек;
- ◊ злокачественная артериальная гипертензия, ассоциированная с высоким уровнем ренина;
- ◊ нормальный мочевого осадок или незначительные изменения (микроскопическая гематурия и протеинурия). Протеинурия может выявляться задолго до развития почечного криза и усиливаться при развитии данного осложнения, но обычно не бывает значительной.

- Изменения, связанные с поражением почечных сосудов и артериальной ги-

пертензией, в том числе микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия, тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9/\text{л}$), гипертензионная энцефалопатия и ретинопатия.

- Особенностью склеродермического почечного криза является внезапное начало, без предшествующих признаков-предвестников. Приблизительно у 10% больных повышения АД не наблюдается — так называемый нормотензивный склеродермический почечный криз. Без лечения (обычно в течение 1–2 мес) развивается терминальная почечная недостаточность.
- Факторами риска склеродермического почечного криза являются диффузная форма, приём высоких доз ГК (более 15 мг/день), АТ к РНК-полимеразе III^{С26,27}.

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

- **Полиневритический синдром**, который может быть связан с феноменом Рейно или первичным поражением периферических нервов.
- **Тригеминальная сенсорная невропатия** наблюдается у 10% больных и проявляется одно- или двусторонним онемением лица, иногда в сочетании с болью или парестезиями.
- У больных диффузной формой ССД часто развивается **синдром запястного канала**^{С28}.
- К другим проявлениям ССД относятся синдром Шёгрена (20%), поражение щитовидной железы (тиреоидит Хашимото, тиреоидит де Кервена), ведущее к развитию гипотиреоза; первичный билиарный цирроз у больных лимитированной формой ССД.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В СТАЦИОНАРЕ

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Общий анализ крови:** гипохромная анемия, умеренное повышение СОЭ (приблизительно у половины больных), снижение гематокрита; повыше-

ние СОЭ не коррелирует с клинической активностью ССД и может быть связано с латентной инфекцией (обычно бронхолёгочной).

- **Общий анализ мочи:** гипостенурия, микрогематурия, протеинурия, цилиндрурия, лейкоцитурия. Степень выраженности мочевого синдрома варьирует в зависимости от клинической формы поражения почек.
- **Биохимический анализ крови:** характерные изменения отсутствуют.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- АНФ выявляется у 95% больных ССД, обычно в умеренном титре^{С29}.
- Важное значение имеет определение так называемых склеродермаспецифических аутоантител:
 - ♦ АТ Scl-70, или АТ к топоизомеразе-1, чаще выявляются при диффузной, чем при лимитированной форме ССД. Присутствие АТ в сочетании с носительством HLA-DR3/DRw52 в 17 раз увеличивает риск развития лёгочного фиброза при ССД. Титр АТ коррелирует с распространённостью поражения кожи и активностью болезни^{С30,31}. Обнаружение АТ Scl-70 у больных с изолированным феноменом Рейно ассоциируется с последующим развитием клиники ССД.
 - ♦ Антицентромерные АТ (АЦА) обнаруживаются у 20% больных ССД, главным образом при лимитированной форме. Также выявляются у 12% больных первичным билиарным циррозом (половина из которых имеет признаки ССД), очень редко при хроническом активном гепатите и первичной лёгочной гипертензии. АЦА рассматриваются как маркёр развития ССД при изолированном феномене Рейно.
 - ♦ АТ к РНК-полимеразе III выявляются у 20–25% больных, преимущественно с диффузной формой и поражением почек, ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

- Помимо перечисленных аутоантител, при ССД с меньшей частотой выявляются другие антинуклеолярные АТ, в том числе:

- ♦ АТ к Рm-Scl выявляются приблизительно у 3–5% больных ССД в сочетании с полимиозитом (ССД-полимиозит перекрёстный синдром);
- ♦ АТ к U3-РНП выявляются у 7% больных и ассоциируются с диффузной формой болезни, первичной лёгочной гипертензией, поражением скелетных мышц и ранним дебютом болезни^{С32,33};
- ♦ АТ к U1-РНП выявляются в среднем у 6% больных ССД, ассоциируются с ССД-СКВ перекрёстным синдромом, артритами, изолированной лёгочной гипертензией и ранним дебютом болезни.
- РФ обнаруживается у 45% больных, главным образом при сочетании с синдромом Шёгрена.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Капилляроскопия ногтевого ложа выявляет характерные для ССД изменения (дилатация и редукция капилляров) на ранней стадии болезни, обладает высокой чувствительностью и специфичностью³⁴.
- Поскольку для ССД характерно поражение многих висцеральных систем, которые могут протекать бессимптомно (особенно на ранней стадии болезни), для их своевременного выявления и оценки степени поражения необходимо проводить соответствующие инструментальные исследования, характер и частота которых определяются клинической формой, течением болезни и необходимостью контроля эффективности терапии (таблица).

ДИАГНОСТИКА

Для верификации диагноза ССД используют **критерии Американской ревматологической ассоциации**^{С35}.

Таблица. Специальные исследования внутренних органов при ССД

Исследуемый орган	Вид поражения	Диагностические исследования
Пищевод	Гипотония	Манометрия
	Рефлюкс-эзофагит	Эндоскопия/рН-метрия
	Стриктура	Рентгенография/эндоскопия
Желудок	Парез	Сцинтиграфия
	НПВП-индуцированная язва	Эндоскопия
Тонкий кишечник	Гипотония	Рентгенконтрастное исследование
	Избыточный рост микрофлоры	Дыхательный водородный тест
	Псевдообструкция, НПВП-индуцированная язва, пневматоз	Обзорная рентгенография
Толстый кишечник	Гипотония, псевдодивертикулы	Бариевая клизма
	Псевдообструкция	Обзорная рентгенография
Аноректальный отдел	Поражение сфинктера	Манометрия
Лёгкие	Интерстициальный фиброз	Рентгенография, КТВР, ФВД, БАЛ, сцинтиграфия, ДС _{co} , ТБЛ
	Лёгочная гипертензия	Допплер-эхокардиография, ЭКГ, ДС _{co} , рентгенография, КПЖ
Сердце	Аритмии	ЭКГ-мониторирование
	Очаговый фиброз миокарда	ЭКГ, эхокардиография, сцинтиграфия
	Дисфункция миокарда	Допплер-эхокардиография
	Перикардит	Эхокардиография, рентгенография
Почки	Склеродермический почечный криз	Мониторинг АД, креатинин крови, уровень ренина крови, ОАК (гемоглобин, шистоциты, тромбоциты), офтальмоскопия, биопсия почки

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж; ДС_{co} — диффузионная способность оксида углерода (СО); КПЖ — катетеризация правого желудочка; КТВР — компьютерная томография высокого разрешения; ОАК — общий анализ крови; ТБЛ — торакоскопическая биопсия лёгких; ФВД — функция внешнего дыхания.

А. «Большой» критерий. Проксимальная склеродермия: симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев и проксимально от пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов. Изменения могут затрагивать лицо, шею, туловище (грудная клетка и живот).

Б. «Малые» критерии

1. Склеродактилия: перечисленные выше кожные изменения, ограниченные пальцами.
2. Дигитальные рубчики — участки западения кожи на кончиках пальцев или потеря вещества подушек пальцев.

3. Двухсторонний базальный лёгочный фиброз: двухсторонние сетчатые или линейно-нодулярные тени, наиболее выраженные в базальных участках лёгких при стандартном рентгенологическом исследовании; могут быть проявлением по типу «сотового лёгкого». Эти изменения не должны быть связаны с первичным поражением лёгких. Критерии позволяют исключить больных с локальными формами склеродермии, эозинофильным фасциитом и различными типами псевдосклеродермы. У больного должен быть или главный критерий, или по крайней мере 2 малых критерия. Чувствительность — 97%, специфичность — 98%. Эти критерии пригодны для выявления характерной и достаточно выраженной ССД, но не охватывают все клинические формы заболевания, в том числе раннюю лимитированную, перекрёстную и висцеральную ССД.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика ССД проводится с другими заболеваниями склеродермической группы, при большинстве которых отсутствует феномен Рейно и поражение внутренних органов.

- **Диффузный эозинофильный фасциит** — индурация кожи начинается с предплечий и/или голеней с возможным распространением на проксимальные отделы конечностей и туловище; пальцы кистей и лицо остаются интактными. Характеризуется поражением кожи по типу «апельсиновой корки», сгибательными контрактурами, эозинофилией, гипергаммаглобулинемией и повышением СОЭ. Примерно в 1/3 случаев прослеживается связь с предшествующей чрезмерной физической нагрузкой или травмой. Возможно развитие апластической анемии.
- **Склередема Бушке** — выраженная индурация в области лица, шеи, плечевого пояса. Нередкая связь с предшествующей инфекцией верхних дыхательных путей.

- **Ограниченная склеродермия** — очаговое (бляшечная) и линейное («удар саблей», гемиформа) поражение кожи и подлежащих тканей.

- **Мультифокальный фиброз**. Основные локализации: ретроперитонеальный, интраперитонеальный и медиастинальный фиброз; реже — очаги фиброза в лёгких, глазнице (псевдоопухоль глазницы), щитовидной железе (тиреоидит Риделя) и др. К малым формам относят также контрактуры Дююитрена и келоид. Нередко сочетание 2—3 и более локализаций процесса.

- **Опухольассоциированная (паранеопластическая) склеродермия** — вариант паранеопластического синдрома, который проявляется преимущественным развитием фиброза в периартикулярных тканях, контрактурами или по типу торпидной к терапии ССД с преобладанием периферической симптоматики.

- **Псевдосклеродермия** — изменения кожи, наблюдаемые при врождённых или приобретённых нарушениях метаболизма: порфирия, фенилкетонурия, амилоидоз, синдром Вернера, синдром Ротмунда; диабетическая псевдосклеродермия; склеромикседема и др.

Синдром Вернера (прогерия взрослых, дефект гена ламина) проявляется склеродермоподобными изменениями кожи (особенно конечностей) и скелетных мышц, развитием катаракты, гипогонизма, преждевременного артериосклероза, инсулярной недостаточности, повышенным риском развития остеосаркомы; наблюдают чаще у мужчин в возрасте 20—30 лет.

Ротмунда—Томсона синдром (атрофическая пойкилодермия). Клинически: пойкилодермия лица и конечностей, двусторонняя катаракта, дистрофия волос (ногтей и зубов), гипогонизм, нарушения эндохондрального окостенения, артериосклероз и карликовость, гиперпигментация кожи, телеангиэктазии, атрофический дерматоз, внемия, повышен риск остеогенной саркомы. **Синонимы:** катаракта, дистрофия Ротмунда.

- **Феномен Рейно** является одним из основных симптомов, определяющих необходимость дифференциальной диагностики ССД с другими системными заболеваниями соединительной ткани: смешанным заболеванием соединительной ткани, антисинтетазным синдромом в рамках поли/дерматомиозита.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ РЕВМАТОЛОГА^{С2}

Клинические и лабораторные признаки, при выявлении которых следует направлять пациента на консультацию к ревматологу для уточнения диагноза:

- выявление клинических признаков или серологических изменений, указывающих на системную склеродермию у больных феноменом Рейно;
- лабораторные признаки аутоиммунных нарушений, включая антинуклеарные АТ, АЦА и Scl-70;
- наличие признаков недиагностированного системного заболевания;
- выраженные изменения внутренних органов, характерные для системных заболеваний соединительной ткани, которые нельзя объяснить другими причинами.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

- Впервые выявленная ССД, особенно ранняя стадия диффузной формы.
- Множественные рецидивирующие язвенные поражения кожи и гангрена пальцев кистей и стоп.
- Прогрессирующее поражение лёгких (фиброзирующий альвеолит, лёгочная гипертензия), сердца (неконтролируемая аритмия, сердечная недостаточность, экссудативный перикардит), ЖКТ (абдоминальные боли, псевдоилеус, синдром мальабсорбции, кровотечение).
- Развитие склеродермического почечного криза (злокачественная гипертензия, повышение креатинина крови).
- Выраженная анемия.

ЛЕЧЕНИЕ

Ранняя диагностика и адекватная терапия в значительной степени определяют эффективность лечения и прогноз, особенно при быстро прогрессирующей диффузной ССД. Лечение всегда назначают индивидуально, в зависимости от клинической формы и течения заболевания, характера и степени выраженности ишемических и висцеральных поражений.

Обучение пациентов • убедить пациента в необходимости длительного лечения, строгого соблюдения рекомендаций, ознакомить с возможными побочными эффектами ЛС • обратить внимание пациента на необходимость постоянного врачебного наблюдения и регулярного обследования с целью раннего выявления признаков прогрессирования болезни и возможной коррекции терапии.

Цели лечения • профилактика и лечение сосудистых осложнений • подавление прогрессирования фиброза • профилактика и лечение поражений внутренних органов.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Общие рекомендации

- Избегать психоэмоциональных нагрузок, длительного воздействия холода и вибрации, уменьшить пребывание на солнце³⁶.
- Для уменьшения частоты и интенсивности приступов вазоспазма рекомендовать ношение тёплой одежды, в том числе сохраняющее тепло нижнее бельё, головные уборы, шерстяные носки и варежки вместо перчаток. С этой же целью рекомендовать больному прекращение курения, отказ от потребления кофе и содержащих кофеин напитков, избегать приёма симпатомиметиков (эфедрин, амфетамин, эрготамина), β-адреноблокаторов^{37,38}.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основными направлениями медикаментозного лечения являются сосудистая, противовоспалительная и антифиброз-

ная терапия, а также лечение висцеральных проявлений ССД.

Сосудистая терапия направлена в первую очередь на лечение феномена Рейно. Кроме того, при ССД применяют следующие ЛС:

- **Силденафил** — ингибитор фосфодиэстеразы, в дозе 50 мг в день способствует заживлению дигитальных язв у больных ССД, у которых не наблюдалось эффекта при применении блокаторов кальциевых каналов^{С39}.
- **Бозентан** (в РФ не зарегистрирован) — неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1, применяется для лечения лёгочной гипертензии; в дозе 125 мг/сут в 2 раза снижает вероятность появления новых дигитальных язв^{С40}.

Противовоспалительные и цитотоксические препараты применяют на ранней (воспалительной) стадии ССД и быстро прогрессирующем течении заболевания:

- **НПВП** в стандартных терапевтических дозах показаны для лечения мышечно-суставных проявлений ССД, стойкой субфебрильной лихорадки (высокая лихорадка нехарактерна для ССД).
- **Глюкокортикоиды** показаны при прогрессирующем диффузном поражении кожи и явных клинических признаках воспалительной активности (миозит, альвеолит, серозит, рефрактерный артрит, тендосиновит) в небольших (не более 15–20 мг/сут) дозах. Приём более высоких доз увеличивает риск развития нормотензивного склеродермического почечного криза^{С41,42}.
- **Циклофосфамид** в комбинации с ГК применяется для лечения ИЗЛ (см. далее *Поражение лёгких*).
- **Метотрексат** способен уменьшить распространённость и выраженность уплотнения кожи, но не влияет на висцеральную патологию^{43,44}. Показанием для метотрексата является сочетание ССД с РА или полимиозитом.
- **Циклоспорин** положительно влияет на динамику кожных изменений, однако нефротоксичность и высокая вероятность развития острого почечного кри-

за на фоне лечения серьёзно ограничивает применение препарата при ССД^{С45,46}.

Антифиброзная терапия показана на ранней стадии диффузной формы ССД.

- **D-пеницилламин** — основной препарат, подавляющий развитие фиброза⁴⁷. Эффективная доза препарата 250–500 мг/сут. Лечение D-пеницилламином приводит к достоверно большему уменьшению выраженности и распространённости уплотнения кожи и повышает 5-летнюю выживаемость по сравнению с большими, которым это лечение не проводилось^{С48,49}. Приём высоких доз препарата (750–1000 мг/сут) не ведёт к существенному увеличению эффективности терапии, но значительно чаще вызывает побочные эффекты, требующие прерывания лечения^{Б50}.

ЛЕЧЕНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ССД

Поражение пищевода и желудка. Лечение направлено на уменьшение проявлений, связанных с желудочно-пищеводным рефлюксом и нарушением перистальтики. С этой целью больным рекомендуются частое дробное питание, не ложиться в течение 3 ч после приёма пищи, спать на кровати с приподнятым головным концом, отказаться от курения и алкоголя. Следует иметь в виду, что блокаторы кальциевых каналов могут усилить проявления рефлюкс-эзофагита. Лекарственная терапия включает назначение антисекреторных препаратов и прокинетики.

- **Омепразол** — ингибитор протонной помпы, является наиболее эффективным антисекреторным препаратом для лечения желудочно-кишечного рефлюкса. В большинстве случаев однократный приём 20 мг купирует проявления эзофагита в течение суток, при необходимости доза препарата повышается до 40 мг в день.
- **Ранитидин** — блокатор H_2 -рецепторов гистамина, уменьшает проявления гастрозоофагеального рефлюкса^{С51}, но

уступает по эффективности ингибиторам протонной помпы.

- **Метоклопрамид** — прокинетик; длительное назначение метоклопрамида недопустимо, так как возможно развитие неврологических нарушений (паркинсонизм), вызванных воздействием на дофаминергические структуры головного мозга.
- Широко применявшийся в 1990-е годы прокинетик **цизаприд** (агонист серотониновых 5-HT₄-рецепторов) запрещён для применения из-за кардиотоксических эффектов (аритмия)^{C52}.

Выраженная стриктура пищевода является показанием для эндоскопической дилатации. При нарушении эвакуаторной функции желудка рекомендуется приём полужидкой пищи.

Поражение кишечника

- Нарушения кишечной перистальтики способствуют избыточному росту микрофлоры и развитию синдрома мальабсорбции, для лечения которого применяют следующие **антибактериальные препараты**: тетрациклин — 250 мг в день, амоксициллин + клавулановая кислота 500 мг в день, цiproфлоксацин 250 мг в день, цефалоспорины. Антибиотики следует чередовать для предупреждения развития устойчивости микрофлоры. Длительность приёма антибиотиков зависит от выраженности диарей и стеатореи (обычно 7—10 дней в месяц). Если диарея появляется на фоне приёма антибиотиков, дополнительно назначают метронидазол (7—10 дней) для подавления анаэробной флоры. Назначение прокинетики (метоклопрамид) нецелесообразно, так как они не оказывают ожидаемого эффекта.
- Улучшение перистальтики при интестинальной псевдообструкции наблюдается при применении длительно действующего аналога соматостатина — октреотида 50 мг в день подкожно^{C53}.

Поражение лёгких

- **Интерстициальное заболевание лёгких.** Наиболее эффективна комбини-

рованная терапия ГК и циклофосфамидом^{C42,54,55}. Эффективность D-пеницилламина не доказана^{C56}.

- **Преднизолон** назначают в дозе 20—30 мг в день в течение 1 мес с постепенным снижением до поддерживающей дозы 10—15 мг в день; следует избегать назначения больших доз ГК из-за риска развития склеродермического почечного криза^{B57}.
- **Циклофосфамид** назначают в/в в дозе 800—1000 мг 1 раз в месяц или *per os* 2 мг/кг в день. В/в введение считается предпочтительным, так как наблюдается меньшая частота побочных эффектов (в том числе геморрагического цистита) по сравнению с пероральным приёмом^{C58}. Пульс-терапию циклофосфамидом продолжают в этой дозе по меньшей мере в течение 6 мес (при отсутствии побочных эффектов)^{C58,59}. При положительной динамике лёгочных функциональных тестов и рентгенологических изменений интервал между пульс-терапией циклофосфамидом увеличивают до 2 мес, а при сохранении положительной динамики — до 3 мес. Пульс-терапию циклофосфамидом необходимо проводить по меньшей мере в течение 2 лет.
- Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация форсированной жизненной ёмкости лёгких, так как улучшение функции внешнего дыхания на стадии ретикулярных изменений в лёгких маловероятно.
- В случае неэффективности лекарственной терапии и прогрессирующей дыхательной недостаточности показана трансплантация одного лёгкого (эффективность сопоставима с трансплантацией обоих лёгких).
- **Лёгочная гипертензия.** Лечение лёгочной гипертензии следует начинать как можно раньше (на стадии латентного течения) из-за высокой смертности больных (3-летняя выживаемость менее 50%)⁶⁰. Для лечения лёгочной гипертензии применяются вазодилата-

торы (блокаторы кальциевых каналов, синтетические аналоги простаглицлина или антагонисты рецепторов эндотелина) и антикоагулянты.

♦ **Нифедипин.** До назначения длительной терапии лёгочной гипертензии нифедипином необходимо проведение катетеризации правого желудочка с тест-пробой (измерение давления в лёгочной артерии до и после однократного приёма нифедипина), так как нифедипин вызывает снижение давления в лёгочной артерии только у 25% больных и не влияет на резистентность лёгочных сосудов у остальных больных^{С61}. Блокаторы кальциевых каналов не оказывают влияния на выживаемость больных^{С62,63}.

♦ **Варфарин.** Длительный приём препарата улучшает выживаемость больных с первичной лёгочной гипертензией⁶⁴. Суточная доза определяется величиной МНО, которую следует удерживать в пределах 2–3⁶⁵.

♦ **Илопрост и эпопростенол** (в РФ не зарегистрирован) — синтетические аналоги простаглицлина, применяются для инфузионной терапии, эффективно снижают давление в лёгочной артерии^{В66,67}. Разработаны также препараты простаглицлина для подкожного и ингаляционного введения.

♦ **Бозентан** (в РФ не зарегистрирован) — начальная доза препарата составляет 62,5 мг/сут, которая через 1 мес повышается до 125 мг/сут. Ежедневный приём 125 мг препарата в течение 12 нед приводит к существенному снижению давления в лёгочной артерии, повышению толерантности к физическим нагрузкам^{В68,69}. Длительный приём препарата приводит к улучшению выживаемости больных.

♦ **Силденафил** снижает резистентность лёгочных сосудов, улучшает вентиляционно-перфузионное соотношение, повышает оксигенацию артериальной крови. Гемодинамические эффекты препарата в дозе 50 мг в день со-

поставимы с аналогичными эффектами эпопростенола^{В70}.

Поражение почек

Адекватный контроль АД занимает основное место в лечении склеродермического почечного криза. Агрессивное лечение артериальной гипертензии может стабилизировать или даже улучшить функцию почек при своевременном начале терапии, до развития необратимых изменений почечных сосудов^{С71}. Препаратами выбора являются:

• **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента** (каптоприл, эналаприл и др.)^{С72}. Дозу ЛС подбирают таким образом, чтобы сохранять диастолическое давление на уровне 85–90 мм рт.ст. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) также могут улучшить исход нормотензивного склеродермического почечного криза^{С73}. Следует избегать чрезмерного снижения АД и гиповолемии, которые могут привести к снижению почечной перфузии и острому некрозу канальцев. Эффективность антагонистов рецепторов ангиотензина-II в лечении острого почечного криза не доказана.

• При недостаточном гипотензивном эффекте монотерапии ингибиторами АПФ к лечению могут быть добавлены **блокаторы кальциевых каналов** (нифедипин).

Приблизительно у 20–50% больных, несмотря на лечение ингибиторами АПФ, развивается почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа.

Поражение сердца

Проявлениями первичного склеродермического поражения сердца (т.е. поражений, которые не являются следствием системной или лёгочной гипертензии) могут быть перикардит, аритмия, миокардит, фиброз миокарда.

• Лечение перикардита проводится при клинически манифестных формах и включает применение НПВП и ГК (15–30 мг/сут). При значительном выпоте проводят перикардиоцентез или перикардотомию.

- Миокардит обычно наблюдается у больных с воспалительным поражением скелетных мышц; лечение ГК часто приводит к увеличению фракции выброса левого желудочка^{С74}.
- Нарушение ритма обычно не требует лечения. При выраженных аритмиях (групповые и политопные экстрасистолы, желудочковая тахикардия и др.) препаратом выбора является амиодарон. Приём β-адреноблокаторов может усилить проявления феномена Рейно.
- **ССД и беременность.** У большинства больных ССД в анамнезе имеется одна и более беременностей и родов. Лимитированная форма и хроническое течение ССД не являются противопоказанием для беременности. Однако во время беременности может развиваться органная патология, что требует регулярного обследования.

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

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ССД

Все больные ССД подлежат диспансерному наблюдению с целью оценки текущей активности болезни, своевременного выявления органной патологии и, при показаниях, коррекции терапии. Врачебный осмотр осуществляется каждые 3–6 мес в зависимости от течения болезни, наличия и выраженности висцеральных поражений. Одновременно с этим проводятся общие и биохимические анализы крови и мочи. При повторных визитах к врачу необходимо проводить активный расспрос больного с целью оценки динамики феномена Рейно, усиления проявлений пищеводного рефлюкса, одышки, аритмии сердца и др. При осмотре больного следует обращать внимание на распространённость и выраженность уплотнения кожи, базальную крепитацию лёгких, на повышение

АД, наличие дигитальных язв и отёков. Рекомендуются исследование функции внешнего дыхания и эхокардиография. У больных, принимающих варфарин, следует контролировать протромбиновый индекс и МНО, а при лечении циклофосфаном — исследовать общие анализы крови и мочи раз в 1–3 месяца.

ПРОГНОЗ

Прогноз при ССД неблагоприятный и в значительной степени зависит от клинической формы и течения заболевания. По результатам мета-анализа 11 исследований выживаемости 2000 больных ССД 5-летняя выживаемость колеблется от 34 до 73% и в среднем составляет 68%. Риск смерти при ССД в 4,7 раза выше, чем в популяции. Предикторами неблагоприятного прогноза являются⁷⁵ ♦ диффузная форма ♦ возраст начала болезни старше 45 лет ♦ мужской пол ♦ фиброз лёгких, лёгочная гипертензия, аритмия, поражение почек в первые 3 года болезни ♦ анемия, высокая СОЭ, протеинурия в начале болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mayes M.D.* Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 9. — P. 557–561.
2. *LeRoy E.C., Black C.M., Fleischmajer R. et al.* Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis // *J. Rheumatol.* — 1988. — Vol. 15. — P. 202–205.
3. *Black C.M.* The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: thick skin — thin hypotheses // *J. R. Coll. Physicians Lond.* — 1995. — Vol. 29, N 2. — P. 119–130.
4. *Black C.M.* Measurement of skin involvement in scleroderma // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 1217–1219.
5. *Akesson A., Fiori G., Krieg T. et al.* Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 21, N 3. — Suppl. 29. — P. S5–S8.
6. *Seibold J.R.* Clinical trials: Types, design, and end-points // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 13. — P. 512–515.

7. *Clements P.J., Hurwitz E.L., Wong W.K. et al.* Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43, N 11. – P. 2445–2454.
8. *Blocka K.L.N., Bassett L.W., Furst D.E. et al.* The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis: A radiographic survey // *Ibid.* – 1981. – Vol. 24. – P. 874–884.
9. *Steen V.D., Medsger T.A.Jr.* Palpable tendon friction rubs: An important physical examination finding in patients with systemic sclerosis // *Ibid.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1146–1151.
10. *Clements P.J., Wong W.K., Hurwitz E.L. et al.* The disability index of the Health Assessment Questionnaire is a predictor and correlate of outcome in the high-dose versus low-dose penicillamine in systemic sclerosis trial // *Ibid.* – 2001. – Vol. 44, N 3. – P. 653–661.
11. *Kuwana M., Sato S., Kikuchi K. et al.* Evaluation of functional disability using the Health Assessment Questionnaire in Japanese patients with systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 1253–1258.
12. *Medsger T.A.Jr.* Progressive systemic sclerosis: Skeletal muscle involvement // *Clin. Rheum. Dis.* – 1979. – Vol. 5. – P. 103–113.
13. *Calore E.E., Cavaliere M.J., Perez N.M. et al.* Skeletal muscle pathology in systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 2246–2249.
14. *Duchini A., Sessoms S.L.* Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 1453–1456.
15. *Hamel-Roy J., Devroede G., Arhan P. et al.* Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma // *Gastroenterology.* – 1985. – Vol. 88, N 1. – Pt 1. – P. 1–7.
16. *Steen V.* Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 97–99.
17. *Latsi P.I., Wells A.U.* Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 748–755.
18. *MacGregor A.J., Canavan R., Knight C. et al.* Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival // *Rheumatology.* – 2001. – Vol. 40. – P. 453–459.
19. *Steen V., Graham G., Conte C., Owens G., Medsger T.A.* Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1992. – Vol. 35, N 7. – P. 765–770.
20. *Dyswall A., Follansbee W.P.* Cardiac involvement in scleroderma (review) // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 22. – P. 841–861.
21. *Pulerwitz T.C., Cappola T.P., Felker G.M. et al.* Mortality in primary and secondary myocarditis // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – P. 746–750.
22. *Byers R.J., Marshall D.A., Fremont A.J.* Pericardial involvement in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – Vol. 56. – P. 393–394.
23. *Traub Y.M., Shapiro A.P., Rodnan G.P. et al.* Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases // *Medicina (Baltimore).* – 1983. – Vol. 62. – P. 635–652.
24. *Livi R., Teghini L., Pignone A. et al.* Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without signs of kidney involvement // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 682–686.
25. *Steen V.D., Medsger T.A., Osial T.A. et al.* Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis // *Am. J. Med.* – 1984. – Vol. 76. – P. 779–786.
26. *Coleiro B., Marshall S.E., Denton C.P. et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine // *Rheumatology (Oxford).* – 2001. – Vol. 40. – P. 1038–1043.
27. *Schmidt J.F., Valentin N., Nielsen S.L.* The clinical effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon // *Eur. J. Clin.*

- Pharmacol. — 1989. — Vol. 37. — P. 191—192.
28. *Barr W.G., Blair S.J.* Carpal tunnel syndrome as the initial manifestation of scleroderma // *J. Am. Hand Surg.* — 1988. — Vol. 13A. — P. 378—384.
29. *Steen V.D., Powell D.L., Medsger T.A.Jr.* Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* — 1988. — Vol. 31. — P. 196—203.
30. *Hu P.Q., Fertig N., Medsger T.A.Jr., Wright T.M.* Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis // *Ibid.* — 2003. — Vol. 48. — P. 1363—1373.
31. *Sato S., Hamaguchi Y., Hasegawa M., Takehara K.* Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis // *Rheumatology.* — 2001. — Vol. 40. — P. 1135—1140.
32. *Sacks D.G., Okano Y., Steen V.D. et al.* Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody // *J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 639—642.
33. *Tormey V.J., Bunn C.C., Denton C.P., Black C.H.* Anti-fibrillar antibodies in systemic sclerosis // *Rheumatology.* — 2001. — Vol. 40. — P. 1157—1162.
34. *Maricq H.R., LeRoy E.C., D'Angelo W.A. et al.* Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders // *Arthritis Rheum.* — 1980. — Vol. 23. — P. 183—189.
35. *Subcommittee* for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) // *Ibid.* — P. 581—590.
36. *Brown K.M., Middaugh S.J., Haythornthwaite J.A., Bielory L.* The effects of stress, anxiety, and outdoor temperature on the frequency and severity of Raynaud's attacks: the Raynaud's Treatment Study // *J. Behav. Med.* — 2001. — Vol. 24. — P. 137—153.
37. *Harrison B.J., Silman A.J., Hider S.L., Herrick A.L.* Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 3312—3316.
38. *Marshall A.J., Roberts C.J.C., Barritt D.W.* Raynaud's phenomenon as side effect of beta-blockers in hypertension // *Br. Med. J.* — 1976. — Vol. 1. — P. 1498—1499.
39. *Lichtenstein J.R.* Use of sildenafil citrate in Raynaud's phenomenon: comment on the article by Thompson et al // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48. — P. 282—283.
40. *Black C., Korn J., Mayes M. et al.* Prevention of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis by endothelin receptor antagonism (abstract) // *Ibid.* — 2002. — Vol. 46. — P. 3414.
41. *Kohno K., Katayama T., Majima K., Fujisawa M. et al.* A case of normotensive scleroderma renal crisis after high-dose methylprednisolone treatment // *Clin. Nephrol.* — 2000. — Vol. 53, N 6. — P. 479—482.
42. *Steen V.D., Conte C., Medsger T.A.* Case-control study of corticosteroid use prior to scleroderma renal crisis (abstract) // *Arthritis Rheum.* — 1994. — Vol. 37. — Suppl. — P. S360.
43. *Pope J.E., Bellamy N., Seibold J.R. et al.* A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma // *Ibid.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1351—1358.
44. *van den Hoogen F.H., Boerbooms A.M., Swaak A.J. et al.* Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: A 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial // *Br. J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 35. — P. 364—372.
45. *Clements P.J., Lachenbruch P.A., Sterz M. et al.* Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study // *Arthritis Rheum.* — 1993. — Vol. 36. — P. 75—83.
46. *Denton C.P., Sweny P., Abdulla A., Black C.M.* Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: A

- report of three cases // *Br. J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 3. — P. 90–92.
47. *Steen V.D., Medsger T.A.Jr, Rodnan J.P.* D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis // *Ann. Intern. Med.* — 1982. — Vol. 97, N 5. — P. 652–659.
48. *Jimenez S.A., Sigal S.H.* A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine // *J. Rheumatol.* — 1991. — Vol. 18. — P. 1496–1503.
49. *Steen V.D., Medsger T.A.* Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 2828–2835.
50. *Clements P.J., Furst D.E., Wong W.-K. et al.* High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis // *Ibid.* — 1999. — Vol. 42. — P. 1194–1203.
51. *Hendel L., Aggestrup S., Stentoft P.* Long-term ranitidine in progressive systemic sclerosis (scleroderma) with gastroesophageal reflux // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 21. — P. 799–805.
52. *Wysowski D.K., Bacsanyi J.* Cisapride and fatal arrhythmia // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 290–291.
53. *Soudah H.C., Hasler W.L., Owyang C.* Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma // *Ibid.* — 1991. — Vol. 325. — P. 1461–1467.
54. *Giacomelli R., Valentini G., Salsano F. et al.* Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 29. — P. 731–736.
55. *Steen V.D., Lanz J.K., Conte C. et al.* Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study // *Arthritis Rheum.* — 1994. — Vol. 37. — P. 1290–1296.
56. *Selman M., Camilo G., Salas J. et al.* Colchicine, D-Penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis // *Chest.* — 1998. — Vol. 114. — P. 507–512.
57. *Steen V., Conte C., Medsger T.A.Jr.* Case-control study of corticosteroid use prior to scleroderma renal crisis (abstract) // *Arthritis Rheum.* — 1994. — Vol. 37. — Suppl. — P. S360.
58. *Schnabel A., Reuter M., Gross W.L.* Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases // *Ibid.* — 1998. — Vol. 41. — P. 1215–1220.
59. *Varai G., Earle L., Jimenez S.A. et al.* A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 25. — P. 1325–1329.
60. *MacGregor A.J., Canavan R., Knight C. et al.* Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival // *Rheumatology (Oxford).* — 2001. — Vol. 40. — P. 453–459.
61. *Nauser T.D., Stites S.W.* Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Am. Fam. Physician.* — 2001. — Vol. 63. — P. 1789–1798.
62. *Fudman E.J., Kelling D.G.* Transient effect of nifedipine on pulmonary hypertension of systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 1985. — Vol. 12. — P. 1191–1192.
63. *Glikson M., Pollack A., Dresner-Feigin R. et al.* Nifedipine and prazosin in the management of pulmonary hypertension in CREST syndrome // *Chest.* — 1990. — Vol. 98. — P. 759–761.
64. *Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al.* Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis // *Circulation.* — 1984. — Vol. 70. — P. 580–587.
65. *Archer S., Rich S.* Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research «Work in progress» // *Ibid.* — 2000. — Vol. 102. — P. 2781–2791.
66. *Badesch D.B., Tapson V.F., McGoon M.D. et al.* Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: A randomized controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 425–434.

67. *Olschewski H., Ghofrani H.A., Schmehl T. et al.* Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension: An uncontrolled trial // *Ibid.* — P. 435–443.
68. *Badesch D.B., Bodin F., Channick R. et al.* Complete results of the first randomized, placebo-controlled study of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, in pulmonary arterial hypertension // *Curr. Ther. Res.* — 2002. — Vol. 63. — P. 227–246.
69. *Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 896–903.
70. *Ghofrani H., Wiedemann R., Rose F. et al.* Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 895–900.
71. *Steen V.D., Medsger T.A.* Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41. — P. 1613–1619.
72. *Beckett V.L., Donadio J.V., Brennan L.A. et al.* Use of captopril as early therapy for renal scleroderma: A prospective study // *Mayo Clin. Proc.* — 1985. — Vol. 60. — P. 763–771.
73. *Helfrich D.J., Banner B., Steen V.D., Medsger T.A.* Normotensive renal failure in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* — 1989. — Vol. 32. — P. 1128–1134.
74. *Antoniades L., Sfikakis P.P., Mavrikakis M.* Glucocorticoid effects on myocardial performance in patients with systemic sclerosis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 431–437.
75. *Altman R.D., Medsger T.A.Jr, Bloch D.A., Michel B.A.* Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma) // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34, N 4. — P. 403–413.

ФЕНОМЕН РЕЙНО

Феномен Рейно — чрезмерная спастическая реакция пальцевых (дигитальных) артерий и кожных сосудов при воздействии холода или эмоционального стресса. Феномен клинически проявляется резко очерченными изменениями цвета кожи пальцев кистей. В основе повышенного спазма сосудов лежит локальный дефект регуляции вазомоторных реакций.

МКБ-10: I73.0 Синдром Рейно.

Аббревиатура: ФР — феномен Рейно.

Эпидемиология. Распространённость ФР в общей популяции составляет 3–5%, у лиц молодого возраста до 20%¹. Заболевание начинается преимущественно в подростковом или молодом возрасте и у женщин встречается чаще, чем у мужчин (соотношение 9:1). Наблюдается тенденция к семейной агрегации заболевания².

Классификация. Различают первичный ФР (или болезнь Рейно, составляет 90% всех случаев ФР) и вторичный ФР (синдром Рейно, фрагмент клинической картины системной патологии, наиболее часто сочетается с системной склеродермией, СКВ, гематологическими заболеваниями).

ДИАГНОЗ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Наиболее часто поражает кисти рук.
- Основной клинический признак — последовательная смена окраски кожи пальцев кистей на холоде. В начале приступа вазоспазма обычно появляется бледная окраска кожи, после которой в течение нескольких минут кожа приобретает синевато-фиолетовый оттенок. Вазоспазм обычно длится 15–20 мин и завершается быстрым восстановлением кровотока, о чем свидетельствует интенсивно розовая окраска кожи (реактивная гиперемия). У неко-

торых больных приступы вазоспазма сопровождаются ощущением замерзания кистей, онемением и покалыванием в пальцах, которые проходят после восстановления кровотока. В фазе реактивной гиперемии больные могут чувствовать боль в пальцах кистей. На ранних этапах заболевания изменения цвета кожи могут наблюдаться на дистальной фаланге одного или нескольких пальцев кистей. В дальнейшем область поражения охватывает все пальцы кистей и возможно стоп, при этом большие пальцы обычно остаются интактными.

- Вазоспазму могут подвергаться также сосуды кожи лица и других участков. В этих случаях можно наблюдать характерные изменения окраски кончика носа, губ и ушных раковин, над коленными суставами. У отдельных больных в процесс вовлекаются и сосуды языка, что проявляется дизартрией во время приступа вазоспазма.
- Во время эпизодов вазоспазма может появляться мраморный рисунок на верхних и нижних конечностях — сетчатое ливедо (*livedo reticularis*).
- Частота и продолжительность эпизодов вазоспазма различаются как между разными больными, так и у одних и тех же больных в разное время года (зимой более интенсивные, чем летом).
- Трёхфазная перемена окраски кожи (побеление — посинение — покраснение) выявляется не во всех случаях, и у части больных наблюдается двухфазное или однофазное изменение цвета.
- При длительном наблюдении больных с предположительно первичным ФР у 13% из них на определённом этапе болезни развиваются признаки системного заболевания соединительной ткани (наиболее часто — системная склеродермия)^{3с}.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В СТАЦИОНАРЕ

Обследование направлено на выявление заболеваний, ассоциирующихся с ФР.

Лабораторное исследование • Общий анализ крови • СРБ • АНФ • РФ • Криоглобулины.

Инструментальное исследование — капилляроскопия ногтевого ложа.

- Капилляроскопия ногтевого ложа является наиболее объективным и специфичным инструментальным методом дифференциальной диагностики первичного и ассоциированного с системными заболеваниями соединительной ткани (прежде всего с системной склеродермией)^{4,5}.
- В норме капилляроскопическая картина представляет правильный ряд равномерно распределённых по краю ногтевого ложа и одинакового размера капилляров.
- При системной склеродермии, с которой наиболее часто ассоциируется ФР, изменения количества капилляров (редукция) и их размеров (дилатация) появляются на ранних стадиях и часто предшествуют развитию клинических признаков заболевания.

ДИАГНОСТИКА

- Клинические признаки ассоциированного с ФР заболевания могут развиваться по истечении нескольких месяцев или лет после начала заболевания.
- Для верификации первичного ФР предложены следующие **критерии диагноза**⁶ ♦ симметричность эпизодов вазоспазма ♦ отсутствие заболеваний периферических сосудов ♦ отсутствие гангрены, пальцевых рубчиков или повреждения тканей ♦ нормальные капилляры ногтевого ложа ♦ отсутствие АНФ и нормальное значение СОЭ.
- В зависимости от числа фаз изменения цвета кожи выделяют достоверный и вероятный ФР.
 - ♦ Достоверный — повторные эпизоды двухфазного изменения окраски кожи на холоде.

- ♦ Вероятный — однофазное изменение окраски кожи, которое сопровождается онемением или парестезией, под воздействием холода.
- Несмотря на идентичность клинических проявлений первичного и вторичного ФР, имеются некоторые различия отдельных признаков при этих двух состояниях. *На вероятность вторичного ФР указывают следующие признаки* ♦ начало в позднем возрасте ♦ мужской пол ♦ болезненные эпизоды вазоспазма с признаками тканевой ишемии (изъязвления) ♦ асимметричный характер атак ♦ наличие признаков другого заболевания ♦ лабораторные признаки аутоиммунных или сосудистых заболеваний ♦ выявление АНФ и РФ ♦ редукция и дилатация капилляров при капилляроскопии ногтевого ложа ♦ распространённый характер ФР, охватывающий проксимальные по отношению к пальцам кистей и стоп участки.

Показания для консультации ревматолога ♦ ранние признаки угрожающей гангрены ♦ симптомы, признаки или лабораторные показатели, свидетельствующие о заболевании соединительной ткани ♦ неэффективность лекарственной терапии.

Дифференциальный диагноз. Алгоритм дифференциальной диагностики ФР представлен на рисунке.

ЛЕЧЕНИЕ

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

- ♦ избегать длительного пребывания на холоде, в том числе в неотапливаемом и сыром помещении;
- ♦ ношение рукавиц вместо перчаток, сберегающих тепло головного убора и нижнего белья;
- ♦ отказ от курения, потребления кофе и содержащих кофеин напитков;
- ♦ использование приёмов, ограничивающих длительность эпизодов вазоспазма (к этим приёмам относятся согревание кистей в тёплой воде

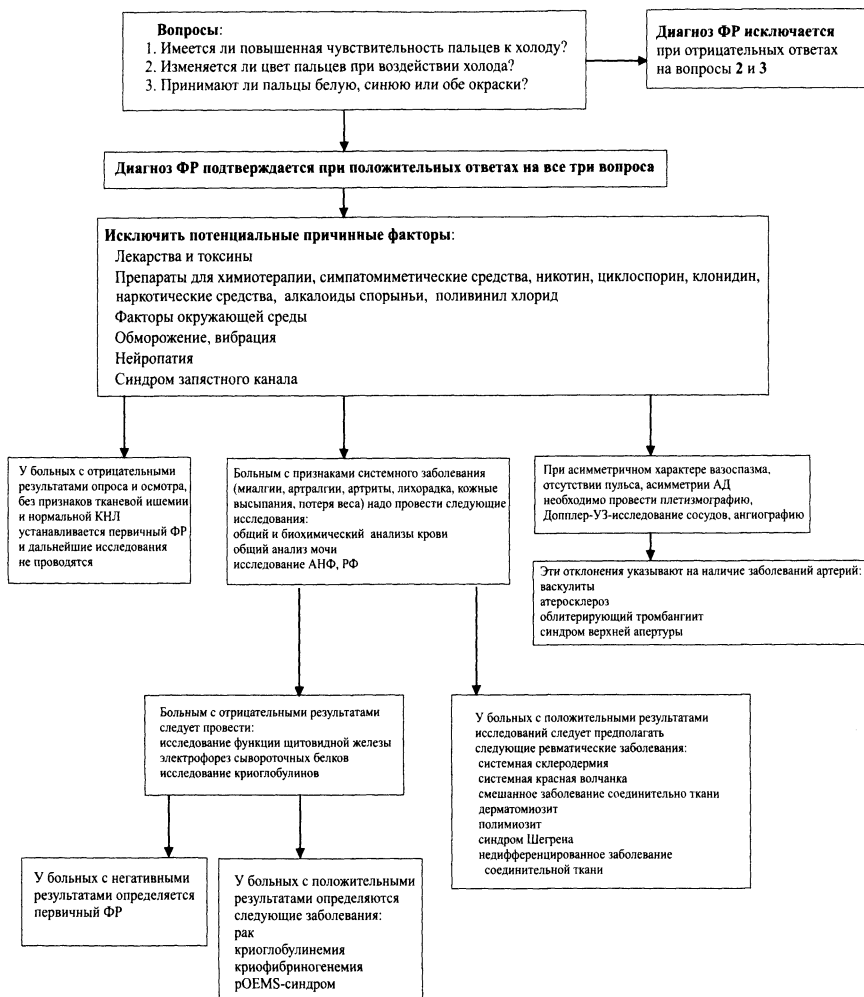


Рисунок. Диагностический алгоритм при феномене Рейно. POEMS (от polyneuropathy – полиневропатия, organomegaly – органомегалия, endocrinopathy – эндокринопатия, multiple myeloma – множественная миелома, skin – поражения кожи).

или подмышечной области, быстрые круговые движения кистей и др.);
♦ избегать эмоциональных нагрузок⁷, приема препаратов, которые могут вызвать вазоконстрикцию (симпатомиметики, клонидин, эрготамин, агонисты серотониновых рецепторов и др.).

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В случаях частых и продолжительных эпизодов вазоспазма при первичном ФР и у больных вторичным ФР необходимо назначение лекарственной терапии. С этой целью применяют сосудорасширяющие препараты и антиагреганты.

• **Сосудорасширяющие.** Наиболее эффективными сосудорасширяющими препаратами являются блокаторы кальциевых каналов, относящиеся к производным дигидропиридина.

- ♦ **Нифедипин** — препарат выбора, в дозе 30–60 мг/сут (в 3 или 4 приёма) значительно уменьшает частоту, интенсивность, а в некоторых случаях — и продолжительность эпизодов вазоспазма^{A8,9}, ускоряет заживление дигитальных язв^{B10}. Нифедипин при приёме в небольших дозах (5–20 мг) сублингвально за 15–30 мин до воздействия холода предупреждает вазоспазм^{B8} и повышает кожный кровоток в пальцах^{B11}. Приблизительно у 1/3 больных при лечении нифедипином развиваются побочные эффекты, среди которых наиболее часто встречаются рефлекторная тахикардия, головная боль, головокружение, гиперемия лица и отёки голеней, связанные с системной артериальной гипотензией и негативным хронотропным действием препарата¹². Применение нифедипина пролонгирует действие, уменьшает частоту побочных эффектов при сохранении высокой клинической эффективности^{B13,14}.

При непереносимости нифедипина возможно назначение других производных дигидропиридина.

- ♦ **Амлодипин** — препарат длительного действия, достоверно снижает частоту и выраженность вазоспастических атак при однократном приёме 5–20 мг препарата^{B15}. Наиболее частым побочным эффектом амлодипина является отёк лодыжек, который появляется приблизительно у 50% больных.
- ♦ **Исрадипин** снижает частоту и выраженность вазоспазма в суточной дозе 5 мг в 2 приёма^{C16}. При недостаточном эффекте и хорошей переносимости суточная доза может быть повышена до 10 мг.
- ♦ **Фелодипин** в дозе 5–10 мг/сут уменьшает частоту и выраженность

вазоспазма в сопоставимой с нифедипином степени^{C17}.

При наличии противопоказаний или непереносимости дигидропиридиновых производных применяют сосудорасширяющие препараты других групп.

- ♦ **Дилтиазем** — блокатор кальциевых каналов (производное бензотиазепина) в дозе 90–240 мг/сут способствует уменьшению частоты и выраженности вазоспазма, но указанный эффект отмечается не у всех больных^{B8}.
- ♦ **Флуоксетин** — блокатор обратного захвата серотонина в дозе 20 мг/сут уменьшает частоту и выраженность атак ФРС^{C8,19}.

Симпатолитик **празозин** достоверно уменьшает выраженность и частоту вазоспазма у больных с первичным ФР^{B20B}. При выраженной ишемии, множественных и рецидивирующих пальцевых (или иной локализации) язвах показана инфузионная терапия.

- ♦ **Алпростадил** (простагландин E₁) — ежедневное в/в введение 20–60 мкг препарата в 100–200 мл физиологического раствора в течение 15–20 дней способствует как уменьшению частоты и интенсивности эпизодов вазоспазма, так и заживлению пальцевых язв, вследствие повышения кожного и пальцевого кровотока^{B22–24}. Алпростадил также стимулирует репарацию трофических язв конечностей. Терапевтический эффект сохраняется в течение 4–9 мес.
- ♦ **Илопрост** (синтетический простагландин) — сильный вазодилататор, подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, повышает деформируемость эритроцитов; при системной склеродермии уменьшает число и выраженность атак ФР, ускоряет заживление пальцевых язв^{B25,26}. Эффективность илопроста сопоставима с алпростадилем, но при его применении наблюдается больше побочных эффектов и повышается стоимость лечения^{C27}. В настоящее время разработана и исследуется эффектив-

ность пероральной и ингаляционной форм илоprostа.

• **Антиагреганты.** Одновременно с вазодилататорами применяют препараты, подавляющие агрегацию тромбоцитов.

♦ **Пентоксифиллин** — назначают внутрь в дозе 600–1200 мг/сут; для лечения язвенных поражений применяют в/в 100–300 мг в изотоническом растворе хлорида натрия или в 5% растворе глюкозы²¹.

♦ **Низкомолекулярные декстраны** (например, реополиглюкин) применяют в комплексе с антиагрегантами в виде ежедневных в/в инфузий 200–600 мл.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ применяют при выраженном ФР и неэффективности консервативной терапии. С этой целью проводят симпатэктомию пальцев, которая приводит к излечению от боли, заживлению язв и часто к уменьшению интенсивности атак ФР²⁸.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ. В дебюте заболевания (особенно при выявлении серологических или капилляроскопических изменений) рекомендуются диспансеризация и врачебный осмотр один раз в год. Больные должны быть предупреждены о необходимости дополнительного посещения врача при появлении новых симптомов, указывающих на возможное развитие заболеваний, с которыми наиболее часто ассоциируется ФР.

ПРОГНОЗ

Первичный ФР не оказывает влияния на жизненный прогноз. При вторичном ФР прогноз определяется ассоциированным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Maricq H.R., Carpentier P.H., Weinrich M.C. et al.* Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison // *J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 879–889.
2. *Planchon B., Pistorius M.A., Beurrier P., De Faucal P.* Primary Raynaud's phenomenon: age of onset and pathogenesis

in a prospective study of 424 patients // *Angiology.* — 1994. — Vol. 45. — P. 677–686.

3. *Spencer-Green G.* Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 595–600.

4. *Zufferey P., Depairon M., Chamor A.M., Monti M.* Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities: a six-year follow-up study // *Clin. Rheumatol.* — 1992. — Vol. 11. — P. 536–541.

5. *Harper F.E., Maricq H.R., Turner R.E. et al.* A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease: a five-year report // *Am. J. Med.* — 1982. — Vol. 72. — P. 883–888.

6. *LeRoy E.C., Medsger T.A.* Raynaud's phenomenon: a proposal for classification // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1992. — Vol. 10. — P. 485–488.

7. *Brown K.M., Middaugh S.J., Haythornthwaite J.A., Bielory L.* The effects of stress, anxiety, and outdoor temperature on the frequency and severity of Raynaud's attacks: the Raynaud's Treatment Study // *J. Behav. Med.* — 2001. — Vol. 24. — P. 137–153.

8. *Fisher M., Grotta J.* New uses for calcium channel blockers: therapeutic implications // *Drugs.* — 1993. — Vol. 46. — P. 961–975.

9. *Thompson S.E., Shea B., Welch V., Fenlon D., Pope J.E.* Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1841–1847.

10. *Rademaker M., Cooke E.D., Almond N.E. et al.* Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomized study // *BMJ.* — 1989. — Vol. 298. — P. 561–564.

11. *Wollersheim H., Thien T., van't Laar A.* Nifedipine in primary Raynaud's phenomenon and in scleroderma: oral versus sub-

- lingual hemodynamic effects // *J. Clin. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 27. — P. 907–913.
12. *Opie L.H.* Pharmacological differences between calcium antagonists // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 18. — Suppl. A. — P. A71–A79.
13. *Comparison* of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 1101–1108.
14. *Finch M.B., Copeland S., Passmore A.P., Johnston G.D.* A double-blind crossover study of nifedipine retard in patients with Raynaud's phenomenon // *Clin. Rheumatol.* — 1988. — Vol. 7. — P. 359–365.
15. *La Civita L., Pitaro N., Rossi M. et al.* Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon // *Br. J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 32. — P. 524–525.
16. *Leppert J., Jonasson T., Nilsson, Ringqvist I.* The effect of isradipine, a new calcium-channel antagonist in patients with primary Raynaud's phenomenon: a single-blind dose-response study // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1989. — Vol. 3. — P. 397–401.
17. *Schmidt J.F., Valentin N., Nielsen S.L.* The clinical effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 37. — P. 191–192.
18. *Coleiro B., Marshall S.E., Denton C.P. et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine // *Rheumatology (Oxford)*. — 2001. — Vol. 40. — P. 1038.
19. *Jaffe I.A.* Serotonin reuptake inhibitors in Raynaud's phenomenon // *Lancet.* — 1995. — Vol. 345. — P. 1378.
20. *Wollersheim H., Thien T., Fennis J. et al.* Double-blind, placebo controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1986. — Vol. 40. — P. 219.
21. *Goodfield M.J., Rowell N.R.* Treatment of peripheral gangrene due to systemic sclerosis with intravenous pentoxifylline // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1989. — Vol. 14, N 2. — P. 161–162.
22. *Алекперов П.Т., Мач Э.С., Гусева Н.Г.* Влияние вазопростана на микроциркуляцию у больных системной склеродермией // *Тер. арх.* — 2000. — № 10. — С. 60–64.
23. *Bartolone S., Trifiletti A., De Nuzzo G., Scamardi R. et al.* Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon // *Minerva Cardioangiol.* — 1999. — Vol. 47. — P. 137–143.
24. *Gardinali M., Pozzi M.R., Bernareggi M. et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon with intravenous prostaglandin E1 alpha-cyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 28. — P. 786–794.
25. *Bettoni L., Geri A., Airo P., Danieli E. et al.* Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years // *Clin. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 21, N 3. — P. 244–250.
26. *Wigley F.M., Wise R.A., Siebold J.R. et al.* Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 120. — P. 199–206.
27. *Marasini B., Massarotti M., Bottasso B. et al.* Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon // *Scand. J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 33, N 4. — P. 253–257.
28. *O'Brien B.M., Kumar PA., Mellow C.G., Oliver T.V.* Radical microarteriolytic in the treatment of vasospastic disorders of the hand, especially scleroderma // *J. Hand Surg.* — 1992. — Vol. 17. — P. 447–452.

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОПАТИИ

Воспалительные миопатии — группа хронических заболеваний, основным проявлением которых является мышечная слабость, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. К ним относятся полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), ювенильный ДМ; миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (перекрёстный синдром); миозит, сочетающийся с опухолями; миозит с внутриклеточными включениями и некоторые другие более редкие заболевания¹⁻³.

Признаки миопатии могут превалировать в клинической картине системной склеродермии, СКВ, РА, синдрома Шёгрена, системных васкулитов.

МКБ-10: G71.2 Врождённые миопатии;
G71.3 Митохондриальная миопатия, не классифицированная в других рубриках;
G72 Другие миопатии.

Аббревиатуры: ДМ — дерматомиозит, ПМ — полимиозит, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ЭМГ — электромиография.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Частота ПМ/ДМ в популяции колеблется от 2 до 10 на 1 млн населения в год.
- Частота миозита с «включениями» в популяции больных воспалительными миопатиями колеблется от 15 до 28%. Заболевание развивается у больных пожилого возраста (средний возраст 61 год), чаще у мужчин, чем у женщин (соотношение 2:1)⁴⁻⁶.
- ДМ (реже ПМ), ассоциирующиеся с опухолями, составляют примерно 20% от всех случаев воспалительных миопатий. Опухоли могут развиваться до появления признаков идиопатического воспалительного миозита, одновременно с ними или после их появления. Частота злокачественных новообразо-

ваний при ПМ/ДМ в 12 раз выше, чем в популяции. На фоне злокачественных новообразований чаще развивается ДМ, чем ПМ. Соотношение мужчин и женщин 1:1.

Профилактика не проводится.

Скрининг не проводится.

Классификация ♦ полимиозит (ПМ) ♦ дерматомиозит (ДМ) ♦ ювенильный ДМ ♦ миозит, сочетающийся с СЗСТ (перекрёстный синдром) ♦ миозит, сочетающийся с опухолями ♦ миозит с внутриклеточными включениями ♦ осцифирующий миозит ♦ локализованный, или очаговый миозит ♦ гигантоклеточный миозит ♦ эозинофильный миозит.

ХАРАКТЕРИСТИКА

ВАРИАНТЫ ДЕБЮТА

- У большинства больных: недомогание, общая слабость, поражение кожи с последующим постепенно прогрессирующим (в течение нескольких недель) нарастанием слабости в проксимальных группах мышц.
- У детей и лиц молодого возраста: острое начало, часто сочетающееся с выраженными конституциональными проявлениями (лихорадка, похудание и др.) и миалгией.
- У пожилых больных с миозитом с «включениями»: медленное (в течение нескольких лет) нарастание мышечной слабости.
- У больных с амиопатическим ДМ: в течение длительного времени типичное для ДМ поражение кожи при отсутствии мышечной слабости.
- У больных с «антисинтетазным» синдромом (см. ниже): феномен Рейно, полиартралгии или полиартрит и одышка, обусловленная интерстициальным лёгочным фиброзом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ^{7,8}

- **Поражение мышц** — ведущий клинический признак заболевания.
 - ◆ Симметричная слабость проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей и мышц, участвующих в сгибании шеи ◊ затруднение при подъёме с низкого стула, посадке в транспорт, умывании и причёсывании ◊ неуклюжая ковыляющая походка ◊ невозможность подняться без посторонней помощи и оторвать голову от подушки.
 - ◆ Поражение мышц глотки, гортани и пищевода ◊ дисфония ◊ затруднение глотания ◊ приступы кашля.
 - ◆ Поражение дистальной мускулатуры наблюдается редко (главным образом при миозите с «включениями») и выражено в меньшей степени, чем проксимальной.
 - ◆ У половины больных миалгии или болезненность мышц при пальпации, а также отёк мышц.
 - ◆ Мышечные атрофии развиваются только у больных, длительно страдающих ПМ/ДМ, особенно при отсутствии адекватной терапии.
- **Поражение кожи**^{8,9}
 - ◆ Характерный признак ДМ: эритематозная («гелиотропная») сыпь, локализующаяся на верхних веках, скулах, крыльях носа, в области носогубной складки, в зоне «декольте» и на верхней части спины, над локтевыми и коленными, пястно-фаланговыми и проксимальными межфаланговыми суставами, на волосистой части головы; «признак Готрона» (слегка приподнимающиеся или плоские эритематозные шелушащиеся высыпания, локализующиеся над суставами пальцев кистей).
 - ◆ Характерный признак ДМ и ПМ: покраснение, шелушение и трещины на коже ладоней («рука механика»).
 - ◆ Другие проявления: гипертрофия кутикулы ногтя, околоногтевая эрите-

ма, телеангиэктазии, фотодерматит, кожный зуд.

- ◆ У некоторых пациентов поражение кожи предшествует развитию мышечной слабости за несколько месяцев или лет (так называемый амиопатический миозит)^{10,11}.
- **Поражение суставов:** двухстороннее симметричное поражение чаще мелких суставов кистей и лучезапястных, реже — локтевых и коленных; иногда предшествует развитию мышечной слабости, напоминает поражение при РА, обычно имеет преходящий характер, быстро купируется при назначении ГК; описано развитие хронического деформирующего артрита с подвывихами суставов кистей, но без эрозивных изменений по рентгенологическим данным.
- **Кальциноз.** Кальцификаты локализованы подкожно или в соединительной ткани, вокруг мышечных волокон, в зонах микротравматизации над локтевыми и коленными суставами, на сгибательных поверхностях пальцев и ягодицах, развивается на поздних стадиях ПМ/ДМ, чаще при ювенильном ДМ.
- **Поражение лёгких**¹²
 - ◆ Экспираторная одышка — причинами одышки могут быть поражение диафрагмальных мышц, сердечная недостаточность, интеркуррентная лёгочная инфекция, токсическое поражение лёгких под влиянием ЛС (например, метотрексата).
 - ◆ Интерстициальный лёгочный фиброз — медленно прогрессирует и у некоторых больных выявляется только при специальном обследовании.
 - ◆ Острый диффузный альвеолит, характеризующийся непродуктивным кашлем, и быстро прогрессирующая лёгочная недостаточность (развивается очень редко).
- **Поражение сердца**¹³ в большинстве случаев протекает бессимптомно. Иногда при специальном обследовании выявляется нарушение ритма и проводимости (тахикардия, аритмия); зас-

тойная сердечная недостаточность развивается редко.

- **Феномен Рейно:** чаще наблюдается при ДМ, антисинтетазном синдроме и у больных с перекрёстным синдромом ПМ/ДМ с СЗСТ.
- **Другие формы сосудистой патологии:** инфаркты околоногтевого ложа, пети-хии, сетчатое ливедо.
- **Поражение почек:** наблюдается редко; возможно развитие протеинурии и нефротического синдрома; миоглобу-нурия может приводить к острой почеч-ной недостаточности (ОПН).
- **«Антисинтетазный» синдром¹⁴** — сим-птомокомплекс, характеризующийся следующими основными признаками ♦ острое начало ♦ интерстициальное поражение лёгких ♦ лихорадка ♦ сим-метричный артрит ♦ феномен Рейно ♦ поражение кожи ладоней по типу «руки механика» ♦ АТ Jo-1, реже дру-гие антисинтетазные АТ.
- **Миозит с «включениями» (*inclusion body myositis*)^{15,16}** характеризуется следующими клиническими особен-ностями ♦ очень медленное развитие слабости и атрофии не только в про-ксимальных, но и дистальных группах мышц ♦ асимметричность поражения ♦ нормальная активность КФК или умеренное увеличение активности ♦ редкое сочетание с СЗСТ и злока-чественными новообразованиями ♦ от-сутствие миозитспецифических и других аутоантител ♦ резистентность к ГК и другим методам фармакотерапии иди-опатического воспалительного миозита.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ⁴

- **Общий анализ крови.** Изменения не-специфичны: увеличение СОЭ наблю-дается редко (преимущественно при развитии системных проявлений).
- **Биохимическое исследование**
 - ♦ Возможно увеличение концентрации так называемых «мышечных» фер-ментов — общей КФК, МВ-фракции КФК, альдолазы, а также АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы.

- ♦ Активность ферментов следует опре-делять до проведения игольчатой ЭМГ (неспецифическое увеличение концентрации ферментов).
- ♦ Характерно увеличение concentra-ции хотя бы одного фермента в раз-ные сроки болезни практически у всех пациентов.
- ♦ КФК — наиболее чувствительный и специфичный маркёр мышечного воспаления.
- ♦ Уровень КФК в определённой степе-ни коррелирует с выраженностью мышечной слабости.
- ♦ Увеличение МВ-фракции КФК отра-жает поражение мышц, а не миокарда.
- ♦ Увеличение содержания тропони-на I — более специфичный маркёр поражения миокарда при ПМ/ДМ, чем МВ-КФК¹⁷.
- **Функция щитовидной железы.** Опре-деление Т3, Т4 и тиротропина рекомен-дуется всем пациентам с мышечной слабостью при отсутствии характерной кожной сыпи.
- **Иммунологические исследования**
 - ♦ АНФ определяется у 50–80%, но не имеет значения для постановки диа-гноза¹⁸: при наличии очень высоких титров вероятен «перекрёстный» синдром с другими СЗСТ.
 - ♦ Определение АТ к аминоксилсин-тетазам транспортной РНК (анти-синтетазные АТ), в первую очередь к гистидин синтетазе (Jo-1): диагно-стический критерий ПМ/ДМ — ла-бораторный маркёр «антисинтетаз-ного» синдрома^{19–22}.
 - ♦ Определение простатоспецифичес-кого Аг: исключение рака предста-тельной железы.
 - ♦ Определение карциноэмбриональ-ного Аг (CA-125): исключение рака яичников.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Электромиография**
 - ♦ Чувствительный, но не специфич-ный метод диагностики, полезен для

мониторинга за эффективностью лечения, особенно при сомнительных результатах лабораторных и клинических исследований;

- ♦ Более чем у 90% больных ПМ/ДМ при исследовании проксимальных и параспинальных мышц выявляются признаки патологической спонтанной активности мышечных волокон (потенциалы фибрилляции, сложные повторяющиеся разряды и др.) при раздражении и в покое, короткие низкоамплитудные полифазные потенциалы при сокращении.
- ♦ Нормальная электрическая активность при ЭМГ в большинстве случаев позволяет исключить диагноз ПМ/ДМ, однако данные ЭМГ плохо коррелируют с клиническими проявлениями мышечной слабости.
- ♦ При миозите с «включениями» обнаруживаются смешанные идиопатические и нейропатические изменения.
- **Магнитно-резонансная томография** — чувствительный метод оценки выраженности мышечного воспаления.
- **Рентгенологическое исследование лёгких или рентгеновская компьютерная томография с высоким разрешением:** выявление базального пневмосклероза и интерстициального лёгочного фиброза; исключение рака лёгкого (рекомендуется проводить всем пациентам старше 40 лет).
- **Рентгеновская денситометрия:** глюкокортикоидный остеопороз: определение исходной минеральной плотности костной ткани, затем 1 раз в год.
- **Маммография:** исключение рака молочной железы.
- **Капилляроскопия сосудов околоносового ложа:** дилатация капиллярных петель (чаще при перекрёстном синдроме, реже при ДМ).
- **Мышечная биопсия**
 - ♦ Используют для подтверждения диагноза воспалительных миопатий, даже при наличии характерных кли-

нических, лабораторных и инструментальных признаков заболевания; наиболее информативна биопсия мышцы, вовлечённой в патологический процесс, но без выраженной атрофии²³.

- ♦ При ПМ: инфильтрация мононуклеарными клетками (в основном лимфоцитами), локализующимися в эндомизии, некроз и фагоцитоз мышечных фибрилл, регенерация мышечных волокон.
- ♦ При ДМ: мононуклеарная инфильтрация локализуется в основном вокруг фасций и кровеносных сосудов, признаки васкулопатии, проявляющиеся поражением эндотелиальных клеток (некроз, капиллярный тромбоз) с отёком, гиперплазией, вакуолизацией и дегенерацией.
- ♦ При ПМ и ДМ: на поздних стадиях заболевания обнаруживаются атрофия мышечных волокон, фиброз, замещение жировой тканью.
- ♦ При миозите с «включениями»: амилоидогенные «очерченные» вакуоли (при световой микроскопии), крупные внутриядерные и внутрицитоплазматические включения (при световой микроскопии), микротубулярные элементы (при электронной микроскопии).
- **Магнитно-резонансная томография и ³¹P-спектроскопия:** чувствительные методы выявления мышечного воспаления и метаболизма, в том числе и при амиопатическом варианте ДМ^{24,25}.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ПМ/ДМ основывается главным образом на данных клинического обследования и мышечной биопсии. Лабораторные методы и электромиография (ЭМГ) имеют вспомогательное значение^{26,27}. Воспалительная миопатия может быть заподозрена у пациентов с симметричной проксимальной мышечной слабостью в сочетании с кожной сыпью или без кожной сыпи^{26,27}.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Для диагностики ПМ/ДМ следует использовать диагностические критерии²⁷

1. Поражение кожи.
 - а) Гелиотропная сыпь (пурпурно-красные эритематозные высыпания на веках).
 - б) Признак Готрона (пурпурно-красная, шелушащаяся, атрофическая эритема или пятна на разгибательной поверхности кистей над суставами).
 - в) Эритема на разгибательной поверхности конечностей над локтевыми и коленными суставами.
 2. Проксимальная мышечная слабость (верхние и нижние конечности и туловище).
 3. Повышение уровня КФК и/или альдолазы в сыворотке.
 4. Боли в мышцах при пальпации или миалгии.
 5. Миогенные изменения при ЭМГ (короткие, полифазные потенциалы моторных единиц со спонтанными потенциалами фибрилляции).
 6. Обнаружение АТ Jo-1 (АТ к гистидил-тРНК-синтетазе).
 7. Недеструктивный артрит или артралгии.
 8. Признаки системного воспаления (лихорадка более 37°C, увеличение концентрации СРБ или увеличение СОЭ более 20 мм/ч).
 9. Морфологические изменения, соответствующие воспалительному миозиту (воспалительные инфильтраты в скелетных мышцах с дегенерацией или некрозом мышечных волокон; активный фагоцитоз или признаки активной регенерации).
- Диагноз ДМ (чувствительность 94,1%, специфичность 90,3%) устанавливают при наличии по крайней мере одного типа поражения кожи и не менее 4 других признаков (пункты 2–9). Диагноз ПМ (чувствительность 98,9%, специфичность 95,2%) устанавливают при наличии не менее 4 признаков (пункты 2–9).

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ

- Рекомендуется использовать предварительные критерии IMACS (International Myositis Outcome Assessment Collaboration Study)^{28–30}.
- Общая активность по мнению врача – ВАШ (визуальная аналоговая шкала, см. Приложение к статье *Ревматоидный артрит*).
- Общая активность по мнению пациента – ВАШ.
- Мышечная сила – ручное тестирование мышечной силы (шкала 10 см) в проксимальных, дистальных и аксиальных мышцах.
- Физическая активность – НАQ (опросник состояния здоровья, см. Приложение к статье *Ревматоидный артрит*).
- Лабораторное исследование: по крайней мере два «мышечных» фермента.
- Внемышечные проявления – валидированная оценка кожных, гастроэнтерологических, суставных, сердечных и легочных проявлений.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ³¹**Дерматомиозид**

- На ранней стадии заболевания в клинической картине как при амиопатической форме ДМ, так и при классическом ДМ преобладают поражение кожи и общая слабость, а признаки миопатии (проксимальная мышечная слабость, увеличение КФК и характерные изменения при морфологическом исследовании мышечных биоптатов) могут быть выражены в минимальной степени или вообще отсутствовать.
- У многих больных (особенно пожилого возраста) необходимо проводить дополнительное обследование для исключения опухолевой природы ДМ.

Полимиозит

- Дифференциальная диагностика ПМ представляет более сложную проблему и проводится с широким кругом заболеваний, сопровождающихся мышечной слабостью, увеличением КФК,

сходными электромиографическими и морфологическими изменениями.

- Истинную проксимальную мышечную слабость следует отличать от эпизодической или персистирующей общей слабости и мышечной усталости. Первая наблюдается при гипотензии, гипогликемии, гипервентиляции и многих других состояниях. Вторая является характерным симптомом анемии, злокачественных новообразований, инфекций и метаболических болезней (гипертиреоз, гиперпаратиреоз, гипофосфатемия, дефицит витамина D).
- Дифференциальную диагностику ПМ следует проводить с:
 - ◇ наследственными мышечными заболеваниями (мышечная дистрофия Дюшенна, Беккера и др.) — следует учитывать семейный анамнез;
 - ◇ врождёнными мышечными заболеваниями (немалиновая, митохондриальная миопатии и др.) — обычно развиваются в раннем детском возрасте;
 - ◇ миастенией, синдромом Ламберта—Итона и метаболическими миопатиями: характерным признаком является эпизодически возникающая мышечная слабость, резко усиливающаяся после физической нагрузки;
 - ◇ лекарственными миопатиями (ГК, антималярийные препараты, статины, пеницилламин и др.); для стероидной миопатии характерны нормальный уровень КФК, увеличение мышечной силы на фоне снижения дозы ГК, отсутствие признаков мышечного воспаления в мышечных биоптатах.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ РЕВМАТОЛОГА^{C26}

- При подозрении на развитие воспалительной миопатии.
- Наличие симметричной, проксимальной мышечной слабости (вне зависимости от уровня «мышечных» ферментов).

Показания для консультации других специалистов^{C26}

- Дерматолог: при наличии характерной кожной сыпи при отсутствии мышеч-

ной слабости («амиопатический» ДМ).

- Пульмонолог: одышка, сухой кашель.
- Кардиолог: нарушение ритма и проводимости, сердечная недостаточность.

Показания для госпитализации в ревматологическое отделение^{C26}

- Все пациенты с впервые диагностированным ПМ и ДМ.
- Обострение заболевания или развитие интеркуррентной инфекции на фоне лечения.
- Появление необычных симптомов, диктующих необходимость исключения онкологической патологии.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- Сохранение качества жизни.
- Достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ

МЕТОДЫ

• Обучение пациентов^{C26}

- ◆ Адаптация уровня физической активности к состоянию пациента.
- ◆ Избегать потери равновесия (риск остеопоротических переломов).
- ◆ Соблюдать низкокалорийную диету с достаточным содержанием кальция и витамина D для:
 - ◇ снижения риска сахарного диабета и ожирения на фоне глюкокортикоидной терапии;
 - ◇ снижения риска глюкокортикоидного остеопороза.

Реабилитационные мероприятия^{32,33}

следует проводить дифференцированно (в зависимости от стадии заболевания).

- ◇ В острой фазе показаны пассивные упражнения и напряжение мышц, в стадии выздоровления — изометрические, а затем изотонические упражнения.
- ◇ В хронической стадии — анаэробные упражнения.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Раннее начало лечения (в течение первых 3 мес от начала симптомов) ассоциируется с более благоприятным прогнозом, чем позднее начало терапии^{34,35}.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ³²

- В зависимости от тяжести заболевания начальная доза колеблется от 1 до 2 мг/кг/сут. В течение первых недель суточную дозу следует делить на 3 приёма, затем — принимать всю дозу однократно утром.
- Улучшение состояния больных ПМ/ДМ развивается медленнее, чем при других ревматических заболеваниях (в среднем через 1–3 мес). При отсутствии положительной динамики в течение 4 нед следует увеличить дозу глюкокортикоидов.
- После достижения эффекта (нормализация мышечной силы и КФК) дозу ГК постепенно снижают до поддерживающей, каждый месяц примерно на 1/4 от суммарной. Снижение дозы должно проводиться под строгим клиническим и лабораторным контролем. В случае обострения заболевания необходимо прекратить снижение или даже увеличить дозу препарата до нормализации клинических и лабораторных показателей.
- Пульс-терапия ГК редко эффективна, применяется главным образом при ювенильном миозите. У этих больных она может предотвратить быстрое прогрессирование миопатии и развитие кальциноза. При ПМ/ДМ у взрослых пульс-терапию ГК следует применять в случае быстрого прогрессирования дисфагии (риск аспирационной пневмонии) и развития системных проявлений (миокардит, альвеолит).
- При отсутствии положительной динамики на фоне длительного приёма высоких доз ГК следует исключить стероидную миопатию, миозит с «включениями», другие заболевания мышц.

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ

В настоящее время рекомендуют раннее назначение метотрексата или азатиоприна:

- ♦ при наличии маркёров неблагоприятного прогноза (позднее назначение глюкокортикоидной терапии, тяжёлая мышечная слабость, наличие дисфагии)^{34–36};
- ♦ при невозможности назначить адекватную дозу ГК из-за побочных эффектов;
- ♦ при недостаточной эффективности ГК.
- **Метотрексат** по 7,5–25 мг/нед внутрь, подкожно или в/в (при недостаточной эффективности или плохой переносимости препарата, особенно в высоких дозах, при пероральном приёме).
- **Азатиоприн** по 2–3 мг/кг/сут (100–200 мг/сут): уступает метотрексату по эффективности и скорости наступления эффекта (в среднем через 6–9 мес), особенно у пациентов с антисинтетазным синдромом³⁵.
- **Циклоспорин** по 2,5–5,0 мг/кг/сут: назначают пациентам с резистентными к ГК формами заболевания. Имеются данные о положительном эффекте циклоспорина в отношении прогрессирования интерстициального лёгочного фиброза^{37,38}.
- **Циклофосфамид** по 2 мг/кг/сут: препарат выбора при интерстициальном лёгочном фиброзе.
- **Антималарийные препараты** (гидроксихлорохин по 200–400 мг/сут): иногда позволяют контролировать кожные проявления ДМ. Используют также для поддерживающей терапии в сочетании с низкими дозами ГК³⁹.
- **Микофенолата мофетил**. Имеются данные об эффективности этого ЛС у пациентов с тяжёлым, резистентным к стандартной терапии поражением кожи⁴⁰.
- Имеются данные о эффективности комбинированной терапии метотрексатом, азатиоприном⁴¹ и такролимусом⁴² (не

зарегистрирован в РФ) у пациентов с резистентным ПМ.

- **Имуноглобулин** в/в (2 г/кг) 1 раз в месяц в течение 3 мес — эффективный метод лечения ДМ (особенно ювенильного), резистентного к стандартной терапии⁴³⁻⁴⁶. Эффект развивается быстро (в течение 1—2 мес), но сохраняется недолго (1—2 мес). Имеются данные о целесообразности применения внутривенного иммуноглобулина в низких дозах (1 г/кг) 2 раза в месяц в течение 4—6 мес у пациентов с ПМ, резистентным к стандартной терапии ГК и цитотоксическими препаратами. При этом у половины пациентов клиническое улучшение сохраняется в течение 3 и более лет после завершения лечения. Потенциальным показанием для внутривенного иммуноглобулина является тяжёлая дисфагия.
- **Плазмаферез** следует использовать главным образом у больных с тяжёлым, резистентным к другим методам лечения ПМ/ДМ в сочетании с ГК и метотрексатом или цитотоксическими препаратами.

Все пациенты нуждаются в активной профилактике, а при необходимости и в лечении глюкокортикоидного остеопороза.

ПЕРИОДИЧНОСТЬ ОБСЛЕДОВАНИЯ

- Общий осмотр: при каждом визите (но не реже 1 раз в 2—3 мес).
- Определение КФК: каждые 2—3 мес.
- Лабораторное обследование для мониторинга токсичности терапии: в зависимости от характера терапии.
- Диспансеризация для поиска онкологической патологии: не реже 1 раза в год.

ПРОГНОЗ

Внедрение в клиническую практику ГК существенно увеличило выживаемость больных ПМ/ДМ, которая в целом по группе (за исключением больных миозитом, ассоциирующимся со злокачественными новообразованиями) составляет 90% через 5 лет после постановки ди-

агноза. В целом выживаемость больных ДМ и перекрёстными миозитными синдромами выше, чем при ПМ. Факторами, ассоциирующимися с неблагоприятным прогнозом при ПМ/ДМ, являются пожилой возраст пациентов, поздний диагноз, неадекватная терапия в начале болезни, тяжёлое течение миозита (лихорадка, дисфагия, поражение лёгких, сердца, ЖКТ), миозит при злокачественных новообразованиях (5-летняя выживаемость только 50%), антисинтезный синдром.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Dalakas M.C., Hohlfeld R.* Polymyositis and dermatomyositis // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 971.
2. *Plotz P.H., Dalakas M., Leff R.L. et al.* Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: Polymyositis, dermatomyositis and related disorders // *Ann. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 111. — P. 143.
3. *Bohan A., Peter J.B.* Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts) // *N. Engl. J. Med.* — 1975. — Vol. 292. — P. 403.
4. *Bohan A., Peter J.B., Bowman R.L., Pearson C.M.* Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis // *Medicine (Baltimore)*. — 1977. — Vol. 56. — P. 255.
5. *Tymms K.E., Webb J.* Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: A review of 105 cases // *J. Rheumatol.* — 1985. — Vol. 12. — P. 1140.
6. *Shamim E.A., Rider L.G., Pandey J.P. et al.* Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 1885.
7. *Miller M.* Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polymyositis // *Up To Date*. — 2004. — Vol. 12.2.
8. *Stahl N.I., Klippel J.H., Decker J.L.* A cutaneous lesion associated with myositis // *Ann. Intern. Med.* — 1979. — Vol. 91. — P. 577.

9. Kovacs S.O., Kovacs S.C. Dermatomyositis // J. Am. Acad. Dermatol. — 1998. — Vol. 39. — P. 899.
10. Euwer R.L., Sontheimer R.D. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) // Ibid. — 1991. — Vol. 24. — P. 959.
11. Stonecipher M.R., Jorizzo J.L., White W.L. et al. Cutaneous changes of dermatomyositis in patients with normal muscle enzymes: dermatomyositis sine myositis? // Ibid. — 1993. — Vol. 28. — P. 951.
12. Lakhanpal S., Lie J.T., Conn D.L., Martin W.J. II. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: A clinicopathologic analysis of 65 autopsied cases // Ann. Rheum. Dis. — 1987. — Vol. 46. — P. 23.
13. Denbow C.E., Lie J.T., Tancredi R.G., Bunch T.W. Cardiac involvement in polymyositis // Arthritis Rheum. — 1979. — Vol. 22. — P. 1088.
14. Love L.A., Leff R.L., Fraser D.D. et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: Myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups // Medicine. — 1991. — Vol. 70. — P. 360.
15. Griggs R.C., Askanas V., DiMauro S. et al. Inclusion body myositis and myopathies // Ann. Neurol. — 1995. — Vol. 38. — P. 705.
16. Amato A.A., Gronseth G.S., Jackson C.E. et al. Inclusion body myositis: Clinical and pathological boundaries // Ibid. — 1996. — Vol. 40. — P. 581.
17. Badsha H., Gunes B., Grossman J., Brahn E. Troponin I assessment of cardiac involvement in patients with connective tissue disease and an elevated creatine kinase MB isoform. Report of four cases and review of the literature // J. Clin. Rheumatol. — 1997. — Vol. 3. — P. 1.
18. Reichlin M., Arnett F.C. Multiplicity of antibodies in myositis sera // Arthritis Rheum. — 1984. — Vol. 27. — P. 1150.
19. Love L.A., Leff R.L., Fraser D.D. et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: Myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups // Medicine. — 1991. — Vol. 70. — P. 360.
20. Plotz P.H., Rider L.G., Targoff I.N. et al. Myositis: Immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 715.
21. Brouwer R., Hengstman G.J., Vree Egberts W. et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis // Ann. Rheum. Dis. — 2001. — Vol. 60. — P. 116.
22. Mozaffar T., Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2000. — Vol. 68. — P. 472.
23. www.iowa.edu/Path Handbook/
24. Reimers C.D., Finkenstaedt M. Muscle imaging in inflammatory myopathies // Curr. Opin. Rheumatol. — 1997. — Vol. 4. — P. 475.
25. Park J.H., Olsen N.J., King L. et al. MRI and P-31 magnetic resonance spectroscopy detect and quantify muscle dysfunction in the amyopathic and myopathic variants of dermatomyositis // Arthritis Rheum. — 1995. — Vol. 38. — P. 68.
26. *Dermatomyositis* and polymyositis. Clinical Guidance from ACR. www.pier.acponline.org
27. Tanimoto K., Nakano K., Kano S. et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis // J. Rheumatol. — 1995. — Vol. 22. — P. 668–574.
28. Miller F.M., Rider L.G., Chung Y.L. et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathy // Rheumatology. — 2001. — Vol. 40. — P. 1262–1273.
29. Rider L.G., Giannini E.H., Harris-Love M. et al. Defining clinical improvement in adult and juvenile myositis // J. Rheumatol. — 2003. — Vol. 30. — P. 603–617
30. Sutan S.M. Clinical assessment in adult onset idiopathic inflammatory myopathy // Curr. Opin. Rheumatol. — 2004. — Vol. 16. — P. 668–672.
31. Nirmalanathan N., Holton J.L., Hanna M.G. Is it really myositis? Consideration of the differential diagnosis // Ibid. — P. 684–691.

32. *Drake L.A., Dinehart S.M., Farmer E.R. et al.* Guidelines of care for dermatomyositis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1996. — Vol. 34. — P. 824.
33. *Hicks J.E., Miller F., Plotz P. et al.* Isometric exercise increases strength and does not produce sustained creatine phosphokinase increases in a patient with dermatomyositis // *J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 20. — P. 1399.
34. *Fafalak R.G., Peterson M.G.E., Kagen L.J.* Strength in polymyositis and dermatomyositis: Best outcome in patients treated early // *Ibid.* — 1994. — Vol. 21. — P. 643.
35. *Joffe M.M., Love L.A., Leff R.L. et al.* Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy // *Am. J. Med.* — 1993. — Vol. 94. — P. 379.
36. *Carpenter J.R., Bunch T.W., Engel A.G., O'Brien P.C.* Survival in polymyositis: Corticosteroids and risk factors // *J. Rheumatol.* — 1977. — Vol. 4. — P. 207.
37. *Grau J.M., Herrero C., Casademont J. et al.* Cyclosporin A as a first choice therapy for dermatomyositis // *Ibid.* — 1994. — Vol. 21. — P. 381.
38. *Qushmaq K.A., Chalmers A., Esdaille J.M.* Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review // *Ibid.* — 2000. — Vol. 27. — P. 2855.
39. *Woo T.Y., Callen J.P., Voorhees J.J. et al.* Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1984. — Vol. 10. — P. 592.
40. *Gelber A.C., Nousari H.C., Wigley F.M.* Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 1542.
41. *Villalba L., Hicks J.E., Adams E.M. et al.* Treatment of refractory myositis // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41. — P. 392.
42. *Oddis C.V., Scirba F.C., Elmagd K.A., Starzl T.E.* Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 1762.
43. *Dalakas M.C., Illa I., Dambrosia J.M. et al.* A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 1993.
44. *Roifman C.M., Schaffer F.M., Wachsmuth S.E. et al.* Reversal of chronic myositis following intravenous immune serum globulin therapy // *JAMA.* — 1987. — Vol. 258. — P. 513.
45. *Cherin P., Pelletier S., Teixeira A. et al.* Results and long-term follow-up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 467.
46. *Marie I., Hachulla E., Levesque H. et al.* Intravenous immunoglobulins as treatment of life threatening esophageal involvement in polymyositis and dermatomyositis // *J. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 26. — P. 2706.

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Системные васкулиты — группа болезней, при которых ишемия и некроз тканей возникают вследствие воспаления кровеносных сосудов (первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию). Клинические проявления васкулитов зависят от типа, размера и локализации поражённых сосудов, а также активности системного воспаления.

МКБ-10. Большинство системных васкулитов входят в группу **XIII** (системные поражения соединительной ткани) и отнесены к подгруппам **M30** (в том числе **M30.1** Полиартериит с поражением лёгких [Черджа—Стросс]) и **M31** Пурпура Шёнлейна—Геноха имеет шифр **D69.0**, болезнь Бехчета — **M35.2**, эссенциальная криоглобулинемия — **D89.1**, а облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) — **I73.1**.

Аббревиатуры: АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические АТ; аБМК — АТ к базальной мембране клубочков почек.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Распространённость системных васкулитов колеблется от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тыс. населения. Системные васкулиты относятся к числу относительно редких заболеваний, но в последние годы отмечена тенденция к увеличению их распространённости^{В1,2,3,4}.
- Системные васкулиты чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, могут развиваться в любом возрасте, но преимущественно в 4–5-е десятилетия жизни, за исключением геморрагического васкулита и болезни Кавасаки, для которых характерно преобладание чаще больных детского и юношеского возраста. Пик заболеваемости нередко приходится на зиму и весну.

ПРОФИЛАКТИКА

- Этиология большинства первичных системных васкулитов неизвестна, в связи с этим первичную профилактику этих заболеваний не проводят.
 - При некоторых формах системных васкулитов (и у отдельных больных) удаётся чётко связать с определёнными причинными (или «триггерными») факторами, такими как вирус гепатита В (классический узелковый полиартериит^{В5,6}), вирус гепатита С (эссенциальный криоглобулинемический васкулит^{В7,8,9}). В этих случаях профилактические мероприятия потенциально могут быть направлены на предотвращение инфицированности определённых групп риска (вакцинация против вируса гепатита В^{С4,6}).
- Скрининг** не проводится^{С1}.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от калибра поражённых сосудов выделяют следующие основные формы системных васкулитов¹⁰:

- **Поражение сосудов крупного калибра**
 - ♦ **Гигантоклеточный (височный) артериит:** гранулематозное воспаление аорты и её крупных ветвей с поражением экстракраниальных ветвей сонной артерии, преимущественно височной артерии, обычно развивается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией.
 - ♦ **Артериит Такаюсу:** гранулематозное воспаление аорты и её основных ветвей, обычно начинающееся в возрасте до 50 лет.
- Поражение сосудов среднего калибра
 - ♦ **Узелковый полиартериит:** некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул.

- ♦ **Болезнь Кавасаки:** артериит, обычно встречающийся у детей, поражающий крупные, средние и мелкие артерии, преимущественно коронарные, иногда и вены, и часто сочетающийся со слизисто-кожным лимфонулярным синдромом.
- ♦ **Поражение сосудов мелкого калибра**
- ♦ **Гранулематоз Вегенера:** гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы и артерии), с развитием некротизирующего гломерулонефрита.
- ♦ **Синдром Черджа—Стросс:** гранулематозное воспаление, вовлекающее дыхательный тракт, связанное с астмой и эозинофилией, и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды.
- ♦ **Микроскопический полиангиит (полиартериит):** некротизирующий васкулит с небольшим количеством или отсутствием иммунных депозитов, поражающий преимущественно мелкие сосуды (капилляры, венулы или артериолы), редко артерии малого и среднего калибра, в клинической картине которого доминируют явления некротизирующего гломерулонефрита и лёгочные капилляриты.
- ♦ **Пурпура Шёнляйна—Геноха:** васкулит с преимущественными IgA-депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), для которого типично вовлечение кожи, кишечника и клубочков почек, нередко сочетается с артралгиями или артритом.
- ♦ **Эссенциальный криоглобулинемический васкулит:** васкулит с криоглобулинными иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы и артериолы) преимущественно кожи и клубочков почек и ассоциированный с наличием криоглобулинов в сыворотке крови.

- ♦ **Кожный лейкоцитокластический васкулит:** изолированный кожный лейкоцитокластический ангиит без системного васкулита или гломерулонефрита.

ДИАГНОЗ

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ^{С11}

- Провести детальное клиническое обследование для уточнения характера поражения внутренних органов и исключения других заболеваний.
- Определить распространённость и степень поражения органов.
- Подтвердить диагноз данными инструментальных и лабораторных методов исследования.
- Классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (1990) предназначены для эпидемиологических исследований, а не для диагностики системных васкулитов, особенно на ранних стадиях болезни.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Конституциональные симптомы: все формы васкулитов.
- Недеструктивный олигоартрит: узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа—Стросс, пурпура Шёнляйна—Геноха.
- Поражение кожи ♦ сетчатое ливедо, дигитальные инфаркты, язвы, узелки: узелковый полиартериит, синдром Черджа—Стросс, гранулематоз Вегенера ♦ пальпируемая пурпура: любая форма васкулита, за исключением гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу.
- Множественный мононеврит: узелковый полиартериит, криоглобулинемический васкулит, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа—Стросс.
- Поражение почек ♦ ишемическое поражение: узелковый полиартериит, артериит Такаясу ♦ гломерулонефрит: микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, криоглобулинемический васкулит, синдром Черджа—Стросс, пурпура Шёнляйна—Геноха.

- Поражение ЛОР-органов: гранулематоз Вегенера, реже микроскопический полиангиит и синдром Черджа—Стросс.
- Поражение лёгких: гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит, синдром Черджа—Стросс.
- Бронхиальная астма или аллергический ринит: синдром Черджа—Стросс.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ¹²

- При оценке активности васкулита принимают во внимание только признаки, обусловленные васкулитом на момент осмотра, а также появившиеся или прогрессирующие в течение последнего месяца до обследования больного.
- В зависимости от активности выделяют следующие фазы заболевания:
 - ♦ полная ремиссия — отсутствие признаков активности (общий счёт 0—1 балл) и необходимости в терапии при нормальном уровне СРБ;
 - ♦ частичная ремиссия — уменьшение на фоне лечения общей суммы баллов на 50% от первоначальной;
 - ♦ неактивная фаза — ремиссия, которая не требует поддерживающей терапии;
 - ♦ большое обострение — вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (лёгких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы). При этом отмечается увеличение общей суммы на 6 и более баллов и требуется назначение адекватной терапии (ГК и/или цитостатиков, внутривенного иммуноглобулина, плазмафереза);
 - ♦ малое обострение — возврат заболевания с увеличением общей суммы с 0—1 до 5 баллов.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В СТАЦИОНАРЕ

- **Клиническое:** оценка субъективных симптомов.
- **Лабораторное**
 - ♦ Общий анализ крови.

- ♦ Креатинин.
- ♦ Печёночные ферменты.
- ♦ Креатинфосфокиназа: при подозрении на миопатию.
- ♦ Общий анализ мочи.
- ♦ Бактериологическое исследование крови: исключение инфекции.
- ♦ Серологические тесты на сифилис: исключение сифилитической инфекции.
- ♦ Серологическое обследование: ♦ АНФ, РФ — исключение системного ревматического заболевания ♦ АНЦА — для подтверждения диагнозов гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита, синдрома Черджа—Стросс ♦ Криоглобулинемия — для подтверждения диагноза криоглобулинемического васкулита ♦ АТ к фосфолипидам — исключение первичного антифосфолипидного синдрома ♦ аБМК — исключение синдрома Гудпасчера.
- Маркеры вируса гепатита В и С, ВИЧ (при подозрении соответственно узелкового полиартериита и криоглобулинемического васкулита); цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр, парвовируса В19 — по мере необходимости.
- Биопсия тканей — гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит, узелковый полиартериит, синдром Черджа—Стросс, криоглобулинемический васкулит, гигантоклеточный артериит (по мере необходимости).

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

- Наблюдается нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ и СРБ. Отмечается корреляция между уровнем СРБ и активностью заболевания.
- Характерным лабораторным признаком синдрома Черджа—Стросс является эозинофилия (более $1,0 \times 10^9 / \text{л}$ у

97% больных), которая может наблюдаться на любой стадии заболевания.

Биохимические исследования. Изменения биохимических показателей неспецифично и зависят от преобладающего поражения тех или иных органов и степени нарушения их функции.

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

• Антинейтрофильные цитоплазматические АТ (АНЦА)

- ♦ Цитоплазматические — цАНЦА с наиболее высокой частотой обнаруживаются при гранулематозе Вегенера, реже при микроскопическом полиартериите и синдроме Черджа—Стросс.
- ♦ Определение цАНЦА в качестве скринингового теста позволяет увеличить выявляемость гранулематоза Вегенера, особенно на ранней стадии болезни, у больных с лимитированной и атипичной формами заболевания или перекрёстными ангиитными синдромами, а также помогает верифицировать диагноз у некоторых больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.
- ♦ Специфичность цАНЦА для гранулематоза Вегенера колеблется от 88 до 100%, а чувствительность зависит от активности, распространённости патологического процесса, формы заболевания и варьирует от 28—50% в начальную фазу болезни (поражение только верхних и нижних дыхательных путей при отсутствии признаков васкулита) и до 92% у больных генерализованным васкулитом.
- ♦ Повышение уровня цАНЦА у больных в стадии ремиссии является фактором риска развития обострения, а динамика их титра на фоне цитотоксической терапии позволяет дифференцировать обострение самого заболевания от интеркуррентной инфекции.
- ♦ Поскольку гранулематоз Вегенера очень редкое заболевание, положи-

тельная предсказательная ценность цАНЦА для диагностики этого заболевания очень низкая. Следовательно, определение цАНЦА целесообразно только при очень высокой вероятности развития гранулематоза Вегенера на основании клинических данных и морфологического исследования.

- ♦ Наличие цАНЦА в сыворотках крови больных некротизирующими васкулитами на момент изменения ими режима терапии (переход после индукции ремиссии циклофосфаном на поддерживающие дозы азатиоприна) ассоциируется с высоким риском развития обострений^{С13}.
- **Криоглобулины:** маркер криоглобулинемического васкулита.
- **Снижение концентрации компонентов комплемента:** криоглобулинемический васкулит.
- **АТ к фосфолипидам.** При васкулитах могут встречаться, как правило, в низком, реже в умеренном титрах.
- **аБМК** — для васкулитов нехарактерно обнаружение данных аутоантител.

Морфологическое исследование: обязательный компонент постановки диагноза (диагностический критерий) при узелковом полиартериите, гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите, синдроме Черджа—Стросс, гигантоклеточном артериите.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

• Ангиография:

- ♦ узелковый полиартериит — в случае невозможности провести биопсию или при получении неспецифических результатов; показана перед биопсией печени или почек для выявления микроаневризм, которые при проведении биопсии могут привести к кровотечению;
- ♦ артериит Такаясу, облитерирующий тромбангиит: имеет важное значение как для подтверждения диагноза, так и для оценки динами-

ки и распространения воспалительного процесса.

- Ультразвуковая доплерография: поражение сосудов при артериите Такаясу и облитерирующем тромбангиите.
- Рентгенография лёгких: диагностика поражения лёгких при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангиите, синдроме Черджа—Стросс.
- Компьютерная и магнитно-резонансная томография: определение локализации процесса при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангиите, гигантоклеточном артериите, артериите Такаясу.

ДИАГНОСТИКА

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ УЗЕЛКОВОГО ПОЛИАРТЕРИИТА¹⁴

1. Похудение >4 кг: потеря массы тела с момента начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания и т.д.
2. Сетчатое ливедо: пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище.
3. Боль или болезненность яичек: ощущение боли или болезненности в яичках, не связанное с инфекцией, травмой и т.д.
4. Миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей: диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область) или слабость мышц или болезненность в мышцах нижних конечностей.
5. Мононеврит или полинейропатия: развитие мононейропатии, множественной моно- или полинейропатии.
6. Диастолическое давление >90 мм рт.ст.: развитие АГ с уровнем диастолического давления более 90 мм рт.ст.
7. Повышение мочевины или креатинина крови: повышение мочевины >40 мг% или креатинина >15 мг%, не связанные с дегидратацией или нарушением выделения мочи.
8. Инфекция вирусом гепатита В: наличие HBsAg или АГ к вирусу гепатита В в сыворотке крови.

9. Артериографические изменения: аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, выявляемые при ангиографии, не связанные с атеросклерозом, фибромыщечной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями.

10. Биопсия: гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов в стенке артерий. Наличие 3 и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА¹⁵

1. Воспаление носа и полости рта: язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа.
2. Изменения в лёгких при рентгенологическом исследовании: узелки, инфильтраты или полости в лёгких.
3. Изменения мочи: микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи.
4. Биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ СИНДРОМА ЧЕРДЖА—СТРОСС¹⁶

1. Астма: затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе.
2. Эозинофилия: эозинофилия >10%.
3. Аллергия в анамнезе: сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная), за исключением лекарственной.
4. Моно- или полинейропатия: мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок.
5. Лёгочные инфильтраты: мигрирующие или транзиторные лёгочные ин-

фильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании.

6. Синусит: боли в синусах или рентгенологические изменения.
7. Биопсия: внесосудистые эозинофилы: скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве.

Наличие у больного 4 и более любых признаков позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ПУРПУРЫ ШЁНЛЯЙНА–ГЕНОХА¹⁷

1. Пальпируемая пурпура: слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией.
2. Возраст <20 лет: возраст начала болезни менее 20 лет.
3. Боли в животе: диффузные боли в животе, усиливающиеся после приёма пищи, или ишемия кишечника (может быть кишечное кровотечение).
4. Биопсия: обнаружение гранулоцитов: гистологические изменения, проявляющиеся гранулоцитарной инфильтрацией стенок артериол и венул.

Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 87,1% и специфичностью 87,7%.

Классификационные критерии гигантоклеточного артериита: см. *Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит*.

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ АРТЕРИИТА ТАКАЯСУ¹⁸

1. Возраст < 40 лет: начало заболевания в возрасте < 40 лет.
2. Перемежающаяся хромота конечностей: слабость и дискомфорт в мышцах конечностей при движении.
3. Ослабление пульса на плечевой артерии: снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях.
4. Разница АД > 10 мм рт.ст.: разница систолического АД >10 мм рт.ст. при его измерении на плечевых артериях.

5. Шум на подключичных артериях или брюшной аорте: наличие шума, выявляемого при аускультации, над обеими подключичными артериями или брюшной аортой.

6. Изменения при ангиографии: сужение просвета или окклюзия аорты, её крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и др. (фокальные, сегментарные).

Наличие 3 и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8%.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

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

Показания для консультации ревматолога: наличие любых клинических проявлений, позволяющих заподозрить системный васкулит^{С11}.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Ведение больных системными васкулитами требует мультидисциплинарного подхода^{С11}.

- Дерматолог: васкулит с поражением кожи.
- Невропатолог: при выявлении неврологических симптомов
- Офтальмолог: при поражении глаз у пациентов с синдромом Бехчета, гранулематозом Вегенера, артериитом Такаюсу, гигантоклеточным артериитом.
- Отоларинголог: при поражении ЛОР-органов при гранулематозе Вегенера.
- Нефролог: поражение почек при системных некротизирующих васкулитах.
- Пульмонолог: поражение лёгких при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите, синдроме Черджа—Стросс.
- Инфекционист и фтизиатр: носительство вирусов гепатита В и С, развитие оппортунистических инфекций, туберкулёза.
- Сосудистый хирург: поражение сосудов при артериите Такаюсу.
- Хирург: развитие абдоминального болевого синдрома при артериите Такаюсу, узелковом полиартериите, геморрагическом васкулите.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

- Уточнение диагноза и оценка прогноза.
- Подбор терапии.
- Обострение заболевания.
- Развитие осложнений.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение всегда назначают индивидуально в зависимости от клинических проявлений заболевания и типа васкулита.

Цели терапии

- Достижение клинико-лабораторной ремиссии.
- Снижение риска обострений.
- Предотвращение необратимого поражения жизненно важных органов.
- Снижение риска развития побочных эффектов лекарственной терапии.
- Увеличение продолжительности жизни.

Общие рекомендации

- Обсуждение с пациентами симптомов, которые могут быть связаны с обостре-

нием васкулита или побочными эффектами лекарственной терапии.

- Рекомендации по снижению риска побочных эффектов лекарственной терапии (см. *Ревматоидный артрит*).

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

К основным группам ЛС, используемым при системных васкулитах, относятся ГКС^{B19.20.21.22.23.24.25} и цитостатики^{B19.21.22.23} (циклофосфамид^{B19.21.22.23}, метотрексат^{B2123.25}, азатиоприн^{B19.21.22.25}). При ряде форм системных васкулитов используются экстракорпоральные методы очищения крови (плазмаферез^{B22.23}) и введение внутривенных иммуноглобулинов^{B21.22.25}.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- Основной метод лечения гигантоклеточного артериита^{B20.26} и артериита Такаюсу^{B24.27}, а также отдельных системных некротизирующих васкулитов при отсутствии признаков прогрессирования, например синдрома Черджа—Стросс^{B28} и криоглобулинемического васкулита^{B29}, применяются для лечения тяжёлых форм геморрагического васкулита^{C30.31} с поражением ЖКТ и почек.
- В связи с высокой частотой (96%) прогрессирования заболевания монотерапия ГК не используется для лечения гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита^{B32.33.34} и узелкового полиартериита^{B35}.
- Быстрый эффект ГК может рассматриваться как диагностический признак гигантоклеточного артериита^{B20} и ревматической полимиалгии^{B20}.
- **Тактика назначения ГК**
 - ♦ В начале заболевания ГК обычно назначают в несколько приёмов в дозе 1 мг/кг/сут, а затем (через 7–10 дней) при положительной динамике клинических и лабораторных показателей переходят на однократный приём в утренние часы.
 - ♦ Длительность подавляющей терапии ГК составляет 3–4 нед.

- ♦ После достижения эффекта дозу препаратов постепенно уменьшают по 5 мг в 2 нед до поддерживающей (0,15–0,2 мг/кг/сут), которая назначается от одного года до 3–5 лет.
- ♦ Пульс-терапия ♦ применяют у больных, рефрактерных к стандартной терапии ♦ применяют для индукции ремиссии васкулита и для подавления его обострений (эскалационная терапия).

ЦИКЛОФОСФАМИД

- Препарат выбора при:
 - ♦ системных некротизирующих васкулитах [гранулематоз Вегенера^{B23.33}, микроскопический полиартериит^{B23.35}, узелковый полиартериит^{B35} (при отсутствии маркеров репликации вируса гепатита В)];
 - ♦ тяжёлых формах геморрагического васкулита^{C31} и синдрома Черджа–Стросса^{C36}, когда наблюдается тяжёлое, быстро прогрессирующее поражение сосудов и почек, даже несмотря на хороший начальный клинический ответ на ГК.
- **Тактика лечения**
 - ♦ 1–2 мг/кг/сут (перорально) в течение 10–14 дней с последующим снижением в зависимости от содержания лейкоцитов в периферической крови. При очень быстром прогрессировании васкулита циклофосфамид назначают в дозе 4 мг/кг/сут *per os* в течение 3 дней, затем 2 мг/кг/сут в течение 7 дней или в виде пульс-терапии (10–15 мг/кг/сут).
 - ♦ Общая длительность лечения не менее 12 мес после достижения полной ремиссии. Затем дозу препарата постепенно снижают в течение 2–3 мес по 25–50 мг.
 - ♦ Подбор дозы: содержание лейкоцитов не должна быть ниже $3,0–3,5 \cdot 10^9/\text{л}$, а нейтрофилов – $1,0–1,5 \cdot 10^9/\text{л}$. В начале лечения целесообразно контролировать содержание лейкоцитов через день, а после стабилизации их количества – не реже одного раза в 2 нед.

- ♦ Имеются данные об эффективности интермиттирующей терапии^{B37.38.39.40} высокими дозами циклофосфамида (в сочетании с ГК) и уменьшении на её фоне числа побочных эффектов данного препарата^{B37.38.40} (500–700 мг/м² ежемесячно в течение 6–12 мес). Однако при гранулематозе Вегенера этот режим ассоциируется с высокой частотой обострений^{A41}.
- ♦ У пациентов с почечной недостаточностью (сывороточный креатинин >500 мкмоль/л) доза циклофосфамида должна быть снижена на 25–50%.
- ♦ Лечение циклофосфамидом следует проводить в течение не менее 1 года после достижения ремиссии.
- ♦ Лечение циклофосфамидом ассоциируется с увеличением частоты побочных эффектов (в первую очередь, лёгочных инфекционных^{C42.43.44.45} осложнений и рака мочевого пузыря^{C46.47} при гранулематозе Вегенера), определяющих высокую инвалидизацию и смертность^{C43.46.47}.
- ♦ Профилактика побочных эффектов терапии циклофосфамидом – см. *Системная красная волчанка*.

АЗАТИОПРИН

- Используется для поддержания ремиссии^{B48.49.50.51.52} при некротизирующих васкулитах: вызывает побочные эффекты реже, чем циклофосфамид^{B53}.
- Оптимальная доза 1–3 мг/кг/сут; поддерживающая доза – 50 мг в день.
- Профилактика побочных эффектов терапии азатиоприном – см. *Системная красная волчанка*.

МЕТОТРЕКСАТ

- Доза препарата 12,5–17,5 мг в неделю.
- В сочетании с ГК применяется для лечения гранулематоза Вегенера без быстро прогрессирующего нефрита и тяжёлого поражения лёгких^{C54}; как правило, при непереносимости циклофосфамида или для поддержания ремиссии заболевания^{B55.56}.

- При артериите Такаясу применение метотрексата (17,5 мг в неделю) в сочетании с небольшими дозами ГК позволяет достигнуть ремиссии у 81% пациентов и предотвратить прогрессирование болезни у 50% больных, быстрее снизить дозу ГК и поддерживать более длительную ремиссию^{C57}; низкие дозы метотрексата (7,5 мг в неделю) неэффektivны^{C57}.
- Профилактика побочных эффектов терапии метотрексатом — см. *Ревматоидный артрит*.

ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

- Имеются наблюдения о положительном клиническом эффекте при применении данного препарата в дозе 2 мг/кг (ежемесячно в течение 6 мес) в сочетании с плазмаферезом при синдроме Черджа—Стросс^{C58}.
- При других системных некротизирующих васкулитах его эффективность не доказана^{C21.22.23}.

ПЛАЗМАФЕРЕЗ

- Основное показание: в составе комбинированной терапии при остром прогрессирующем течении заболевания, проявляющемся быстро прогрессирующим нефритом (уровень креатинина >500 мкмоль/л) и тяжёлым васкулитом^{B21.22.23.59}.
- В сочетании с ГК применяют для лечения эссенциального криоглобулинемического васкулита и узелкового полиартериита, ассоциированного с вирусом гепатита В.
- Применение плазмафереза у больных узелковым полиартериитом и синдромом Черджа—Стросс, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, не повышает 5-летнюю выживаемость пациентов (по сравнению со стандартной терапией ГК и цитотоксиками^{B60}); применение плазмафереза для лечения гломерулонефрита при синдроме Черджа—Стросс не имеет преимуществ (по сравнению со стандартной терапией этого заболевания^{B61.78}).

В настоящее время в большинстве случаев при системных некротизирующих васкулитах (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит, синдром Черджа—Стросс) применяется комбинированная терапия ГК и цитостатиками.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СИСТЕМНЫХ НЕКРОТИЗИРУЮЩИХ ВАСКУЛИТОВ^{A19.21.22.23.25}

- **Индукционная терапия** (4–6 мес): циклофосфамид 2 мг/кг/сут в течение месяца (максимально 150 мг/сут); снизить дозу на 25 мг, если больному >60 лет (количество лейкоцитов должно быть >4·10⁹/л) в сочетании с преднизолоном 1 мг/кг/сут (максимально 80 мг/сут); снижать каждую неделю до 10 мг/сут в течение 6 мес.
- **Поддерживающая терапия**: азатиоприн 2 мг/кг/сут или циклофосфамид 1 мг/кг/сут в сочетании с преднизолоном 5–10 мг/сут.
- **Эскалационная терапия** (активное тяжёлое заболевание с повышением креатинина >500 мкмоль/л или с лёгочными геморрагиями): 7–10 процедур плазмафереза в течение 14 дней (удаление плазмы в объёме 60 мл/кг с замещением её равным объёмом 4,5–5% человеческого альбумина) или пульс-терапия метилпреднизолоном (15 мг/кг/сут), дексаметазоном (2 мг/кг) в течение 3 дней; если возраст больных <60 лет, возможно назначение циклофосфамида в дозе 2,5 мг/кг/сут.

МОФЕТИЛА МИКОФЕНОЛАТ

В дозе 2 г/сут применяют для поддержания ремиссии^{C62.63} у больных с гранулематозом Вегенера.

ЦИКЛОСПОРИН

- В начальной дозе 5 мг/кг в день (с последующим снижением до 2 мг/кг в день) эффективнее колхицина в отношении подавления прогрессирующей увеиты при болезни Бехчета^{C64}, а в дозе 2,5 мг/кг/сут более эффекти-

вен, чем пульс-терапия циклофосфамидом^{С65}.

- Иногда используется для поддержания ремиссии при гранулематозе Вегенера при неэффективности других видов терапии^{С66,67}, но его применение ограничено из-за потенциальной нефротоксичности препарата.

ЛЕФЛУНОМИД

Имеются отдельные наблюдения о положительном клиническом эффекте при применении данного препарата в дозе 40 мг/сут в сочетании с 10 мг/сут преднизолона для поддержания ремиссии при гранулематозе Вегенера^{С68}.

КО-ТРИМОКСАЗОЛ/ТРИМЕТОПРИМ

- Имеются сообщения об использовании ко-тримоксазол/триметоприма (160/800 мг 2 раза в день) для поддержания ремиссии у больных гранулематозом Вегенера^{В69}, в первую очередь при ограниченных формах (поражение ЛОР-органов) и в раннюю фазу заболевания^{С70}; в дозе (160/800 мг 3 раза в неделю) применяется для профилактики инфекционных осложнений, вызываемых *Pneumocystis carinii*^{С71}, на фоне иммуносупрессивной терапии метотрексатом в период поддержания ремиссии заболевания.
- Применение препарата в качестве монотерапии или в сочетании с преднизолоном неэффективно для поддержания ремиссии при генерализованной форме гранулематоза Вегенера^{В21,33}.

КОЛХИЦИН

При болезни Бехчета назначение колхицина (0,5–1,5 мг/сут) уменьшает частоту и тяжесть обострений заболевания и его прогрессирование^{С72,73}.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- При наличии маркеров репликации вируса гепатита В показано назначение препаратов интерферона^{В74} (рекомбинантный генно-инженерный интерферон- α) и ламивудина^{С75} в дозе 100 мг/сут

(длительностью до 6 мес) в сочетании с ГК и плазмаферезом.

- Инфекция вирусом гепатита С (HCV) при криоглобулинемическом васкулите: препараты интерферон- α , рибавирин в сочетании с ГК, цитостатиками и плазмаферезом (в зависимости от степени тяжести состояния)^{С23,75}:

- ♦ **Умеренное тяжёлое течение** ♦ Индукционная терапия в течение 6 мес: интерферон- α ($3 \cdot 10^6$ ЕД 3 раза в неделю) + ГК < 7,5 мг/сут ♦ Поддерживающая терапия в течение 6–12 мес: интерферон- α ($3 \cdot 10^6$ ЕД 3 раза в неделю) + ГК < 7,5 мг/сут).

- ♦ **Тяжелое течение** ♦ Индукционная терапия в течение 6 мес: циклофосфамид (в/в 0,5–1 г/м²) каждые 3 нед + ГК 0,5–1,0 мг/кг в/в, затем перорально ♦ Поддерживающая терапия в течение 6–12 мес: интерферон- α ($3 \cdot 10^6$ ЕД 3 раза в неделю) + рибавирин.

- ♦ **Потенциально смертельное течение** ♦ Индукционная терапия в течение 6 мес: циклофосфамид 2 мг/кг/сут перорально + ГК 500–1000 мг в/в в течение 3 дней с переходом на поддерживающую дозу + плазмаферез по 3 л плазмы 3 раза в неделю в течение 2–3 нед ♦ Поддерживающая терапия в течение 6–12 мес: интерферон- α ($3 \cdot 10^6$ ЕД 3 раза в неделю) + рибавирин.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Применяется для лечения системных васкулитов, особенно при вазоспастическом и ишемическом синдромах, поражениях кожи и почек.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Показано при наличии критических, клинически значимых (регионарная ишемия) стенозов или окклюзий магистральных артерий при артериите Такаясу^{С24}, облитерирующем тромбангите^{С76}, развитии необратимых (периферическая гангрена) изменений тканей; субглобальном стенозе при гранулематозе Ве-

генера (механическая дилатация трахеи в сочетании с местным введением ГКС^{с77}).

ПРОГНОЗ

Узелковый полиартериит: 5-летняя выживаемость на фоне комбинированной терапии ГК и цитостатиками составляет до 60–80%, наибольшее количество летальных исходов регистрируется в 1-й год от начала заболевания. В большинстве случаев непосредственной причиной смерти являются сердечно-сосудистые катастрофы. К неблагоприятным прогностическим факторам относят: начало заболевания в возрасте более 50 лет, поражение почек, ЖКТ, ЦНС и развитие кардиомиопатии^{с78}.

Микроскопический полиартериит: прогноз во многом зависит от степени поражения почек; 5-летняя выживаемость больных составляет 65%^{с85}; кроме того, причиной смерти являются массивные лёгочные кровотечения, инфекционные осложнения, связанные с проводимой терапией.

Гранулематоз Вегенера: 5-летняя выживаемость составляет более 75%; наиболее частыми причинами летальных исходов являются интеркуррентные инфекции, дыхательная и почечная недостаточность, сердечно-сосудистые катастрофы, злокачественные новообразования (рак мочевого пузыря).

Синдром Черджа–Стросс: прогноз заболевания зависит от степени дыхательной недостаточности, генерализации васкулита (полиневропатия, гломерулонефрит); 5-летняя выживаемость составляет до 80%.

Пурпура Шёнляйна–Геноха: несмотря на достаточно частое рецидивирование заболевания (в 40% случаев), в целом прогноз при геморрагическом васкулите благоприятный. 5-летняя выживаемость больных составляет 95%. В течение первых 2 лет болезни полное выздоровление наблюдается у 93,9% детей и 89,2% взрослых^{с79}. Основным фактором, определяющим неблагоприятный

прогноз болезни, является персистирующее поражение почек^{в81,79}. Среди всех причин, приводящих к хроническому гемодиализу в педиатрической практике, на долю гломерулонефрита при геморрагическом васкулите приходится 3–15%^{с31,79}.

Гигантоклеточный артериит: в целом прогноз для жизни больных благоприятен^{с80}. 5-летняя выживаемость почти 100%. Однако существует серьёзная опасность развития различных осложнений заболевания, в первую очередь поражения артерий глаз, приводящих к частичной или полной потере зрения.

Артериит Такаюсу: 5–10–15-летняя выживаемость достигает 80–90%^{с24,81}. Наиболее частой причиной смерти являются инсульт (50%) и инфаркт миокарда (около 25%), реже разрыв аневризмы аорты (5%). При поражении коронарных артерий в первые 2 года от момента появления симптомов смертность достигает 56%. Благоприятный прогноз наблюдается у больных, течение заболевания у которых осложняется ретинопатией, артериальной гипертензией, аортальной недостаточностью и аневризмой аорты^{с81}. У пациентов, имеющих 2 или более из этих синдромов 10-летняя выживаемость от момента постановки диагноза — 58,6%, причём большинство смертельных исходов приходится на первые 5 лет болезни.

Криоглобулинемический васкулит: самой частой причиной смерти являются поражение печени и почек, болезни сердечно-сосудистой системы и лимфопролиферативные заболевания^{с8}.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scott D.G.I., Watts R.A. Classification and epidemiology of systemic vasculitis // Br. J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 33. — P. 897–900.
2. Koldingsnes W., Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway // Arthritis Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 2481–2487.

3. *Watts R.A., Lane S.E., Bentham G., Scott D.G.I.* Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United // *Ibid.* – P. 414–419.
4. *Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M., Ayme S.* Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome a French urban population in 2000: a capture-recapture estimate // *Ibid.* – 2004. – Vol. 51. – P. 92–99.
5. *Marcellin P., Calmus Y., Takahashi H. et al.* Latent hepatitis B virus (HBV) infection in systemic necrotizing vasculitis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 23–28.
6. *Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al.* Polyarteritis nodosa related hepatitis B virus. A prospective study with long-terms observation of 41 patients // *Medicine.* – 1995. – Vol. 74. – P. 238–253.
7. *Ferri C., La Civita L., Longombardo C., Zignego A.L.* Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia // *Br. J. Rheumatol.* – 1993. – Vol. 328. – P. 1121–1122.
8. *Monti G., Saccardo F., Pioltelli P. et al.* The natural history of cryoglobulinemia: symptoms at onset and during follow-up. A report by the Italian group for study of cryoglobulinemias (GISC) // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 13. – Suppl. 13. – P. 129–133.
9. *Agnello V.* Mixed cryoglobulinaemia after hepatitis C virus: more and less ambiguity // *Ann. Rheum. Dis.* - 1998. – Vol. 57. – P. 701–702.
10. *Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al.* Nomenclature of systemic vasculitides: proposed of an international consensus conference // *Arthritis Rheum.* – 1994. – Vol. 37. – P. 187–192.
11. *Raza K., Carruthers D.M., Bacon P.A.* Vascular manifestations in necrotizing and granulomatous vasculitides. Vascular manifestations of systemic autoimmune diseases / Eds R.A. Asherson, R. Cervera. – CRC Press LLC, 2001. – P. 213–235.
12. *Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J. et al.* Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotising vasculitis // *Q. J. Med.* – 1994. – Vol. 87. – P. 671–678.
13. *Slot M.C., Cohen Tervaert J.W. et al.* Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 51. – P. 269–273.
14. *Lightfoot R.W.Jr., Michel B.A., Bio D.A. et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarthritis nodosa // *Ibid.* – 1990. – Vol. 33. – P. 1088–1093.
15. *Levitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // *Ibid.* – P. 1101–1107.
16. *Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome // *Ibid.* – P. 1094–1100.
17. *Mills J.A., Michel B.A., Bloch D.A. et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura // *Ibid.* – P. 1114–1113.
18. *Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A. et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteriitis // *Ibid.* – P. 1129–1132.
19. *Jane D.* Evidence-based treatment of systemic vasculitis // *Rheumatology.* – 2000. – Vol. 39. – P. 585–595.
20. *Ling S.M.* Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Clinical Guidance from ACP, 2003.
21. *Thomas-Golbanov C., Sridharan S.* Novel therapies in vasculitis // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2001. – Vol. 10. – P. 1279–1289.
22. *Savage C.O., Harper L., Ady D.* Primary systemic vasculitis // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 553–558.
23. *Gross W.L.* New concept in treatment protocols for severe systemic vasculitis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 41–46.
24. *Sabbadini M.G., Bozzolo E., Baldissera E. Bellone M.* Takayasu's arteriitis: therapeutic strategies // *J. Nephrol.* – 2001. – Vol. 14. – P. 525–531.

25. Roane D.W., Griger D.R. An approach to diagnosis and initial managements of systemic vasculitis // *Am. Fam. Physician.* – 1999. – Vol. 60. – P. 1421–1430.
26. Matteson E.L., Gold K.N., Bloch D.A., Hunder G.G. Long-term survival of patients with giant cell arteritis from the American College of Rheumatology giant cell arteritis classification cohort // *Am. J. Med.* – 1996. – Vol. 100. – P. 193.
27. Ishikawa K. Effects of prednisolone therapy on arterial angiographic features in Takayasu's disease // *Am. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P. 410–413.
28. Guillevin L., Le Thi Hong D., Godeau P. et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis: A study in 165 patients // *Br. J. Rheumatol.* – 1988. – Vol. 27. – P. 258.
29. Lamprecht P., Gause A., Gross W.L. Cryoglobulinemic vasculitis // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – P. 2507–2516.
30. Mollica F., Li-Volti S., Garozzo R., Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura // *Eur. J. Pediatr.* – 1992. – Vol. 151. – P. 140–144.
31. Niaudet P. Schonlein-Henoch purpura nephritis // *The Vasculitis / Eds B.M. Ansell et al.* – Lond., 1996. – P.403–411.
32. Matteson E.L., Gold K.N., Bloch D.A., Hunder G.G. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort // *Am. J. Med.* – 1996. – Vol. 101. – P. 129.
33. Langford C.A. Wegener's granulomatosis: current and upcoming therapies // *Arthritis Res. Ther.* – 2003. – Vol. 5. – P. 180–191.
34. Levy J. New aspects in management of ANCA-positive vasculitis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – P. 1314–1317.
35. Guillevin L., Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 2100–2105.
36. Calabrese L.H., Hoffman G.S., Guillevin L. Therapy of resistant systemic vasculitis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 1995. – Vol. 21. – P. 41–57.
37. Guillevin L., Cordier J-F., Lhote F. et al. A prospective multicenter randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 2187–2198.
38. Haubitz M., Schellong S., Gobel U. et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study // *Ibid.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1835–1844.
39. Gayraud M., Guillevin L., Cohen P. et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Ghurg-Strauss syndrome : comparison of steroid and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients // *Br. J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 36. – P. 1290–1297.
40. Adu D., Pal A., Luqmani R.A. et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis // *QJM.* – 1997. – Vol. 90. – P. 401–409.
41. Groot K., Adu D., Savage C.O. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – P. 2018–2027.
42. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 116. – P. 488–498.
43. Langford C.A. Chronic immunosuppressive therapy for systemic vasculitis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 9. – P. 41–47.
44. Jarrouse B., Guillevin L., Bindi P. et al. Increased risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 615–621.

45. *Huynh-Do U., Gantenbein I.J., Binswager U.* Pneumocystis carinii pneumonia during immunosuppressive therapy for antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive vasculitis // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 872–874.
46. *Talar-Williams C., Hijazi Y.M., Walther M.M. et al.* Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 124. — P. 477–484.
47. *Knight A., Askling J., Granath F. et al.* Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — Vol. 63. — P. 1307–1311.
48. *Nachman P.H., Hogan S.L., Jennette J.C., Falk R.J.* Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis // J. Am. Soc. Nephrol. — 1996. — Vol. 7. — P. 33–38.
49. *Hoffman G.S.* Treatment of Wegener's granulomatosis: Time to change the standard of care? // Arthritis Rheum. — 1997. — Vol. 40. — P. 2099–2104.
50. *Westman K.W., Bygren P.G., Olsson H. et al.* Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement // J. Am. Soc. Nephrol. — 1998. — Vol. 9. — P. 842–852.
51. *Jayne D.R., Gaskin G., Pusey C.D., Lockwood C.M.* ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis // QJM. — 1995. — Vol. 88. — P. 127–133.
52. *De'Oliviera J., Gaskin G., Dash A. et al.* Relationship between disease activity and anti-neutrophil cytoplasmic antibody concentration in long-term management of systemic vasculitis // Am. J. Kidney Dis. — 1995. — Vol. 25. — P. 380–389.
53. *Jayne D.R., Rasmussen N., Andrassy K. et al.* A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 36–44.
54. *Stone J.H., Tun W., Hellman D.B.* Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisolone as the initial therapy of choice // J. Rheumatol. — 1999. — Vol. 26. — P. 1134–1139.
55. *Sneller M.C., Hoffman G.S., Talar-Williams C. et al.* An analysis of 42 Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone // Arthritis Rheum. — 1995. — Vol. 38. — P. 608–613.
56. *Langford C.A., Talar-Williams C., Barron K.S., Sneller M.C.* Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse // Am. J. Med. — 2003. — Vol. 114. — P. 463–469.
57. *Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Kerr G.S. et al.* Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate // Arthritis Rheum. — 1994. — Vol. 37. — P. 578–582.
58. *Danieli M.G., Cappelli M., Malcangi G. et al.* Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — Vol. 63. — P. 1649–1654.
59. *Cole E., Cattran D., Magil A. et al.* A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis // Am. J. Kidney Dis. — 1992. — Vol. 20. — P. 261–268.
60. *Guillevin L., Fain O., Lhote F. et al.* Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 76 patients // Arthritis Rheum. — 1992. — Vol. 35. — P. 208–215.
61. *Guillevin L., Cevallos R., Durand-Gasseiln B. et al.* Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome // Ann. Med. Interne. — 1997. — Vol. 148. — P. 198–204.
62. *Nowack R., Gobel U., Klooker P. et al.* Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: A pilot study in 11 patients with renal involvement // J. Am.

- Soc. Nephrol. — 1999. — Vol. 10. — P. 1965–1971.
63. *Langford C.A., Talar-Williams C., Sneller M.C.* Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the therapy of Wegener's granulomatosis // *Athritis Rheum.* — 2004. — Vol. 51. — P. 278–283.
64. *Diaz-Llopis M., Cervera M., Menezo J.L.* Cyclosporin A treatment of Behcet's disease: a long-term study // *Curr. Eye Res.* — 1990. — Vol. 9. — Suppl. — P. 17–23.
65. *Ozyazgan Y., Yurdakul S., Yazici H. et al.* Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: A single masked trial // *Br. J. Ophthalmol.* — 1992. — Vol. 76. — P. 241–247.
66. *Haubitz M., Koch K.M., Brunkhorst R.* Cyclosporin for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13. — P. 2074–2076.
67. *Allen N.B., Caldwell D.S., Rice J.R., McCallum R.M.* Cyclosporin A therapy for Wegener's granulomatosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1993. — Vol. 336. — P. 473–476.
68. *Metzler C., Low-Friedrich I., Reinold-Keller E. et al.* Leflunomide a new promising agent in maintenance of remission in Wegener's granulomatosis // *Clin. Exp. Immunol.* — 1998. — Vol. 112. — P. 56.
69. *Stegeman C.A., Cohen Tervaert J.W. et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 16–20.
70. *Reinhold-Keller E., De Groot K., Rudert H. et al.* Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease // *QJM.* — 1996. — Vol. 89. — P. 15–23.
71. *Chung J.B., Armstrong K., Schwartz J.S., Albert D.* Cost-effectiveness of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1841–1847.
72. *Masuda K., Nakajima A., Urayama A. et al.* Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease // *Lancet.* — 1989. — Vol. 1. — P. 1093–1096.
73. *Sander H.M., Randle H.W.* Use of colchicines in Behcet's syndrome // *Cutis.* — 1986. — Vol. 37. — P. 344–348.
74. *Guillevin L., Cohen P.* Management of virus-induced systemic vasculitides // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2002. — Vol. 4. — P. 60–66.
75. *Guillevin L., Mahr A., Cohen P. et al.* Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 51. — P. 482–487.
76. *Tada Y.* Surgical treatment of intractable vasculitis syndromes with special reference to Buerger disease, Takayasu arteritis, and so-called inflammatory abdominal aortic aneurysm // *Nippon. Rinsho.* — 1994. — Vol. 52. — P. 2191–2202.
77. *Hoffman G.S., Thomas-Golbanov C.K., Chan J. et al.* Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation // *J. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 30. — P. 1017–1025.
78. *Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al.* Corticosteroids plus cyclophosphamide and plasma exchange versus corticosteroids plus cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis // *Arthritis Rheum.* — 1995. — Vol. 38. — P. 1638–1645.
79. *Blanco R., Martinez-Taboada V.M., Rodriguez-Valverde V. et al.* Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood. Two different expression of the same syndrome // *Ibid.* — 1997. — Vol. 40. — P. 859–864.
80. *Salvarani C., Crowson C.S., O'Fallon W.M. et al.* Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted country, Minnesota, over a fifty-year period // *Ibid.* — 2004. — Vol. 51. — P. 264–268.
81. *Ishikawa K., Maetani S.* Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90. — P. 855–860.

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ И ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ

Ревматическая полимиалгия — воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, развивающееся только во второй половине жизни человека, характеризующееся сильными болями стереотипной локализации (область шеи, плечевой и тазовый пояс), нарушениями движений, значительным повышением лабораторных показателей воспаления, а также наступлением ремиссии при назначении ГК в небольших дозах. Ревматическая полимиалгия в 15% случаев сочетается с гигантоклеточным (височным) артериитом (болезнью Хортона).

МКБ-10: М35.3 Ревматическая полимиалгия; **М31.5** Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией.

Эпидемиология. Частота выявления новых случаев ревматической полимиалгии за год в различных странах колеблется от 4,9 до 11,1 на 100 000 всех жителей (от 12,7 до 68,3 на то же количество жителей в возрасте 50 лет и старше). Отмечена тенденция к меньшей распространённости заболевания в странах, расположенных ближе к экватору. В возрасте моложе 50 лет ревматическая полимиалгия не встречается. Пик заболеваемости приходится на седьмую декаду жизни. Примерно в 2 раза чаще болеют женщины.

Профилактика не разработана.

Скрининг нецелесообразен в связи с редкостью заболевания.

Классификация. Выделяют изолированную ревматическую полимиалгию и ревматическую полимиалгию, сочетающуюся с гигантоклеточным артериитом.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Заболевание в большинстве случаев развивается остро, полная картина (пик болезни) формируется за 2–4 нед.

Возникают сильные боли, охватывающие область шеи, плечевые суставы и плечи, тазобедренные суставы и бёдра. Боли в области плечевого и тазового пояса двухсторонние и симметричные, постоянные, усиливаются при движениях. В покое боли на время уменьшаются. Боли возникают при каждом изменении положения тела. Из-за этого резко нарушается сон. Типична скованность, наиболее выраженная утром после сна или любого длительного периода неподвижности. Постоянным признаком ревматической полимиалгии являются ограничения движений в плечевых, тазобедренных суставах, а также в области шеи. Из-за болей существенно нарушаются самообслуживание (трудно причесаться, умыться, одеться, поднять и удержать что-либо руками, сесть на низкое сиденье и встать с него), а также способность к передвижению. В ряде случаев больные вынуждены проводить в постели. Приём анальгетиков и НПВП существенно не влияет на состояние больных ревматической полимиалгией.

- У ряда больных развивается слабо выраженный артрит лучезапястных, коленных, ключично-акромиальных суставов и очень редко — мелких суставов кистей или стоп. Как правило, число воспалённых суставов не превышает 1–3, симметричность поражения отсутствует. Боли в поражённых суставах обычно невелики, они намного меньше, чем в плечевом и тазовом поясе. Нередко припухлость суставов и болезненность при движениях в них можно заметить только при целенаправленном осмотре.
- У отдельных больных развивается слабо выраженный синдром карпального канала с типичными проявлениями в виде онемения в кончиках I–IV пальцев

костей, а иногда ладонный фасциит: умеренный отёк кисти, формирование сгибательных контрактур пальцев, уплотнение и болезненность ладонной фасции и сухожилий-сгибателей пальцев.

- Нередко отмечается лихорадка, обычно субфебрильная, но иногдаходящая до 38°C и выше. Лихорадка никогда не предшествует типичным болевым ощущениям, а обычно присоединяется в их разгаре, утяжеляя состояние больных. Во многих случаях довольно быстро возникает снижение массы тела, иногда значительное, что обычно сопровождается потерей аппетита. Характерны также общая слабость, сниженное настроение.
- У больных ревматической полимиалгией могут отмечаться явные или скрытые признаки гигантоклеточного артериита (см. ниже). Целенаправленное выявление этих признаков должно осуществляться у каждого больного ревматической полимиалгией, так как наличие артериита определяет прогноз и требует применения незамедлительно назначения существенно большей дозы кортикостероидов, чем при изолированной ревматической полимиалгии.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В СТАЦИОНАРЕ

- **Лабораторные исследования:** общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование (щелочная фосфатаза, КФК, кальций и фосфор, РФ, общий белок и его фракции).
 - ♦ **Общий анализ крови.** У всех больных с первых дней заболевания резко повышаются СОЭ — 40 мм/ч и более, а также уровень СРБ. Степень увеличения этих показателей воспаления обычно соответствует выраженности болевого синдрома и нарушений движений. У многих больных возникает гипохромная анемия.
 - ♦ **Биохимическое исследование.** У трети больных выявляется небольшое повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы в крови (ак-

тивность этих ферментов нормализуется вскоре после начала приёма ГК).

ДИАГНОЗ

- Развитие ревматической полимиалгии следует заподозрить у пожилого человека (ранее, как правило, не страдавшего ревматическими заболеваниями) с внезапно и без видимой причины развивающимися сильными болями в области плечевых, тазобедренных суставов и шеи, сопровождающимися нарушениями движений, а также общими симптомами (слабость, субфебрилитет, снижение аппетита) и значительным повышением лабораторных показателей воспаления (СОЭ и СРБ). Диагноз ревматической полимиалгии возможен только после исключения других заболеваний, протекающих со сходными клинико-лабораторными проявлениями^{В1,2,3}.
 - **Общепринятых критериев диагностики ревматической полимиалгии не существует.**
 - **Применяют следующие диагностические признаки заболевания^{С4}:**
 - 1) возраст пациента в начале болезни не менее 50 лет;
 - 2) боли по крайней мере в 2 из следующих 3 областей: плечевой, тазовый пояс и шея;
 - 3) двусторонняя локализация болевых ощущений в плечевом и тазовом поясе;
 - 4) преобладание указанной локализации болей во время пика болезни;
 - 5) увеличение СОЭ более 35 мм/ч;
 - 6) быстрый и яркий эффект преднизолона в суточной дозе не более 15 мг в день;
 - 7) отсутствие признаков РА.
- Для диагностики ревматической полимиалгии необходимо наличие всех указанных признаков.
- При постановке диагноза важно оценивать результат применения ГК. Практически у всех больных уже через несколько дней после ежедневного приёма преднизолона (обычно в дозе 15 мг

в день) радикально улучшается состояние, нормализуются СОЭ и другие лабораторные показатели воспаления. Поэтому больных нужно обязательно осмотреть после назначения преднизолона. Отсутствие ожидаемой положительной динамики может указывать на ошибочность диагноза.

Дифференциальная диагностика проводится с парапротеинемическими гемобластозами (миеломная болезнь и др.), псориатическим артритом, РА, полимиозитом, системными васкулитами, заболеваниями мягких тканей опорно-двигательного аппарата, остеопорозом, гиперпаратиреозом, острыми инфекциями, сопровождающимися миалгиями.

Показания к консультации других специалистов. При обнаружении признаков гигантоклеточного артериита может возникнуть необходимость в консультации окулиста, ангиолога, в проведении ультразвукового сканирования магистральных артерий шеи, конечностей и аорты, а также в проведении биопсии височной артерии.

Показания к госпитализации в ревматологическое отделение. Необходимость дополнительного обследования пациента, которое невозможно осуществить в амбулаторных условиях, — серьёзные сопутствующие заболевания, уточнение состояния которых требуется перед или во время начала терапии ГК.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели терапии: достижение ремиссии, а в дальнейшем — выздоровления.

Обучение. Пациента следует информировать об основных правилах приёма ГК, о диете и наиболее частых побочных реакциях.

Немедикаментозное лечение. При ревматической полимиалгии немедикаментозная терапия не проводится.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Единственным эффективным средством лечения ревматической полимиалгии являются ГК^{B2,3}. Их назначение

считается обязательным, так как это значительно снижает риск присоединения гигантоклеточного артериита.

- Начальная доза преднизолона составляет обычно 15 мг в день и обязательно распределяется на 2–3 приёма. Если положительный эффект очевиден, но ко 2–3-й неделе лечения не отмечается полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания, доза преднизолона может быть увеличена до 20 мг. В отдельных случаях, когда выраженность ревматической полимиалгии умеренная, начальная суточная доза преднизолона может составлять 10 мг.
- После развития ремиссии подавляющую дозу преднизолона сохраняют ещё в течение 1 мес, а затем начинают постепенно снижать до полной отмены препарата. Снижение проводится на 1,25 мг через каждые 7–10 дней при условии отсутствия признаков обострения заболевания до достижения 10 мг/сут; затем по 1 мг в день каждые 4 нед.
- В случае развития обострения необходимо временное повышение дозы преднизолона на величину, достаточную для достижения ремиссии заболевания. Обострения чаще возникают во время приёма небольших поддерживающих доз препарата, могут неоднократно повторяться.
- В процессе снижения дозы преднизолона следует тщательно наблюдать за динамикой симптомов; контролировать СОЭ каждые 4 нед в течение первых 2–3 мес; затем каждые 8–12 нед в течение 12 мес после завершения лечения.
- Полного выздоровления (с отменой преднизолона) удаётся достичь у всех больных, но время, необходимое для этого, бывает различным: от 6 мес до 2–3 лет. Известны единичные случаи рецидивов болезни.
- Попытки применения гидроксихлорхина, метотрексата, азатиоприна и циклоспорина для лечения ревматической полимиалгии (в качестве стероидосберегающих средств) оказались либо unsuccessfulными, либо их результаты противоречивы^{B, C5–8}.

Прогноз у преобладающего большинства больных изолированной ревматической полимиалгией благоприятен (выздоровление). Если не применяются ГК, ревматическая полимиалгия обычно принимает хроническое, волнообразное течение; известны отдельные случаи спонтанного выздоровления (как правило, не ранее чем через 6–12 мес).

ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ

Гигантоклеточный (височный) артериит — гранулематозное воспаление аорты и её крупных ветвей с поражением экстракраниальных ветвей сонной артерии (преимущественно височной) обычно развивается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией.

МКБ-10: М31.5 Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией; **М31.6** Другие гигантоклеточные артерииты.

Эпидемиология. Гигантоклеточным артериитом страдают почти исключительно люди белой расы. Заболеваемость варьирует в широких пределах — от 0,5 до 23,3 на 100 тыс. населения старше 50 лет. Отмечено её нарастание в более старших возрастных группах⁸⁹. Болезнь чаще встречается в Северной Европе и Америке (особенно среди скандинавских эмигрантов), чем в южных регионах земного шара. Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины (соотношение 3:1).

Профилактика не проводится.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Варианты начала. Иногда заболевание начинается остро, больные могут чётко отметить день и час возникновения болезни, но в большинстве случаев симптомы появляются постепенно.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

• **Конституциональные проявления**, включающие лихорадку (субфебрильную и фебрильную), которая нередко в течение длительного времени явля-

ется единственным проявлением заболевания, проливные поты, общую слабость, анорексию, снижение массы тела (до 10 кг и более в течение нескольких месяцев), депрессию.

• **Сосудистые расстройства** зависят от локализации процесса в артериальном русле:

- ♦ Височная артерия: постоянная, остро развивающаяся интенсивная двухсторонняя головная боль с локализацией в лобной и теменной областях, болезненность при касании к коже черепа, набухание, отёчность височных артерий, ослабление пульсации.
- ♦ Затылочная артерия: головная боль в затылочной области.
- ♦ Верхнечелюстная артерия: перемежающаяся хромота при жевании, беспричинная зубная боль или перемежающаяся хромота языка (при локализации процесса в артерии языка).
- ♦ Наружная сонная артерия: отёк лица, нарушение глотания, слуха.
- ♦ Артерии, кровоснабжающие глаза и глазные мышцы: **нарушение зрения, часто необратимое, которое может быть первым проявлением заболевания**, ишемический хориоретинит, отёк роговицы, ирит, конъюнктивит, эписклерит, склерит; поражение глазных артерий ведёт к развитию передней ишемической оптической нейропатии. Весьма характерны преходящее снижение зрения (*amaurosis fugax*) и диплопия. Развитие слепоты является самым грозным ранним осложнением гигантоклеточного артериита.
- ♦ Аорта (преимущественно грудной отдел) и крупные артерии: аневризма, симптомы ишемии.
- ♦ Ревматическая полимиалгия встречается у 40–60% больных, а у 5–50% при биопсии височной артерии обнаруживаются признаки артериита.
- ♦ Поражение суставов в виде симметричного серонегативного полиартрита, напоминающего РА у пожилых (вовлечение преимущественно колен-

ных, лучезапястных и голеностопных суставов, реже проксимальных межфаланговых и плюснефаланговых суставов), или моно-, олигоартрита.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В СТАЦИОНАРЕ

• Лабораторное исследование

- ◆ Наиболее важными лабораторными признаками, отражающими системное воспаление, являются выраженное увеличение СОЭ и СРБ^{B10,11}. Однако у некоторых больных отмечаются нормальные значения СОЭ.

- ◆ Более чувствительным показателем активности является увеличение концентрации СРБ и интерлейкина 6^{C12} (более 6 пг/мл).

• Морфологическое исследование

- ◆ Для подтверждения диагноза целесообразно проведение биопсии височной артерии^{B13,14}.

- ◆ Однако — поскольку при гигантоклеточном артериите нередко наблюдается очаговое сегментарное поражение сосудов — отрицательные результаты при биопсии не позволяют полностью исключить этот диагноз^{C15,160}.

• Инструментальное исследование

- ◆ Ультразвуковое исследование с высоким разрешением: не позволяет дифференцировать воспалительное поражение сосудов от атеросклеротического.

- ◆ Значение МРТ и ПЭТ требует дальнейшего изучения.

ДИАГНОСТИКА

Гигантоклеточный артериит должен быть заподозрен у всех больных старше 50 лет с выраженными головными болями, нарушением зрения, симптомами ревматической полимиалгии, выраженным увеличением СОЭ и анемией^{B3}, а также перемежающейся хромотой, конституциональными проявлениями в сочетании с ишемической болезнью сердца и признаками сердечной недостаточности^{B3}.

Классификационные критерии гигантоклеточного артериита¹⁴

1. Начало заболевания после 50 лет: развитие симптомов заболевания у лиц старше 50 лет.

2. Появление «новых» головных болей: появление ранее не отмечавшихся головных болей или изменение их характера и/или локализации.

3. Изменения височной артерии: болезненность при пальпации или снижение пульсации височных артерий, не связанное с атеросклерозом артерий шеи.

4. Увеличение СОЭ >50 мм/ч.

5. Изменения при биопсии артерии: васкулит с преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными гигантскими клетками.

Наличие 3 и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 93,5% и специфичностью 91,2%.

Дифференциальный диагноз проводится с широким спектром заболеваний, протекающих с симптомами ревматической полимиалгии и поражением крупных сосудов. К ним относятся РА и другие воспалительные заболевания суставов у пожилых, поражение плечевого сустава (плечелопаточный периартрит), воспалительные миопатии, злокачественные новообразования, инфекции, гипотиреоз (аутоиммунный тиреоидит), болезнь Паркинсона, системный амилоидоз, атеросклеротическое поражение сосудов.

Показание для консультации ревматолога: подозрение на развитие гигантоклеточного артериита.

Показания для консультации других специалистов:

- Хирург: биопсия височной артерии.
- Офтальмолог: исследование глазного дна.

Показание для госпитализации в ревматологическое отделение: подозрение на развитие гигантоклеточного артериита.

ЛЕЧЕНИЕ

- При подозрении на развитие гигантоклеточного артериита и при исключении других заболеваний (опухоли и др.)

немедленно следует начинать лечение ГК^{B17,18} для предотвращения развития слепоты.

- Глюкокортикоиды — основной метод лечения, предотвращающий необратимое поражение внутренних органов^{B18}.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

- Преднизолон 40–60 мг/сут в несколько приёмов до нормализации СОЭ и исчезновения симптомов.
- Снижать дозу по 2,5–5 мг в день каждые 2 нед до достижения дозы 20 мг/сут; затем на 10% каждые 2 нед до дозы 10 мг/сут; затем по 1 мг в день каждые 4 нед.
- В процессе снижения дозы преднизолона тщательно наблюдать за динамикой симптомов и контролировать СОЭ каждые 4 нед в течение первых 2–3 мес; затем каждые 8–12 нед в течение 12–18 мес после завершения лечения.
- В отсутствие нарушения зрения или поражения крупных сосудов адекватная начальная доза преднизолона может быть меньше — в пределах 20 мг/сут.
- При тяжёлом течении дозу ГК следует увеличить до 60–80 мг/сут или провести пульс-терапию (метилпреднизолон 1 г в течение 3 дней в/в с последующим переходом на поддерживающую дозу 20–30 мг/сут *per os*). При отсутствии эффекта в течение 2–3 нед первоначальную дозу ГК постепенно увеличивают^{C18}.
- Длительность терапии оценивается индивидуально у каждого больного. Если в течение 6 мес на фоне приёма преднизолона в дозе 2,5 мг/сут клинические проявления заболевания отсутствуют, лечение может быть прекращено.
- Эффективность метотрексата (7,5 мг/нед) не доказана^{B19}.
- Приём аспирина (100 мг/сут) снижает риск развития слепоты и цереброваскулярных катастроф^{C20}.

Прогноз. В целом прогноз для жизни больных благоприятен. Смертность при этом заболевании практически такая же,

как и в общей популяции. 5-летняя выживаемость почти 100%^{B21}. Однако существует серьёзная опасность развития различных осложнений заболевания, в первую очередь поражения артерий глаз, приводящих к частичной или полной потере зрения. У ряда больных, имеющих АТ к фосфолипидам, возрастает риск венозных или артериальных тромбозов^{C22,23}.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brooks R.C., McGee S.R. Diagnostic dilemmas in polymyalgia rheumatica // Arch. Intern. Med. — 1997. — Vol. 157. — P. 1162–1170.
2. Barilla-LaBarca M.-L.J., Lenschow D., Brasington R.D. Polymyalgia rheumatica/temporal arteritis: recent advances // Curr. Rheum. Rep. — 2002. — Vol. 4. — P. 39–46.
3. Ling S.M. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Clinical Guidance from ACP, 2003.
4. Bird H.A., Esselinckx W., Dixon A.S. et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica // Ann. Rheum. Dis. — 1979. — Vol. 38. — P. 434–439.
5. Feinberg H.L., Sherman J.D., Schrepferman C.G. et al. The use of methotrexate in polymyalgia rheumatica // J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 23. — P. 1550–1552.
6. Ferraccioli G., Salaffi F., De Vita S. et al. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study // Ibid. — P. 624–628.
7. De Silva M., Hazleman B.L. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double blind study // Ann. Rheum. Dis. — 1986. — Vol. 45. — P. 136–138.
8. Schaufelberger C., Andersson R., Nordborg E. No additive effect of cyclosporin A compared with glucocorticoid treatment alone in giant cell arteritis: results of an open, controlled, randomized study // Br. J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 37. — P. 464–465.
9. Salvarani C., Crowson C.S., O'Fallon W.M. et al. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted county, Minnesota, over a fifty-year period // Arthritis. Rheum. — 2004. — Vol. 51. — P. 264–268.

10. *Ellis M.E., Ralston S.* The ESR in the diagnosis and management of the polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* — 1983. — Vol. 42. — P. 168–170.
11. *Mallya R.K., Hind C.R.K., Berry H., Pepys M.B.* Serum C-reactive protein in polymyalgia rheumatica // *Arthritis Rheum.* — 1985. — Vol. 28. — P. 383–387.
12. *Roche N., Fulbring J., Wagner A., Hunder G.G. et al.* Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis // *Ibid.* — 1993. — Vol. 36. — P. 286–294.
13. *Hall S., Lie J.T., Kurland L.T. et al.* The therapeutic impact of temporal artery biopsy // *Lancet.* — 1983. — Vol. 26. — P. 1217–1220.
14. *Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B.A. et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis // *Arthritis Rheum.* — 1990. — Vol. 33. — P. 1122–1128.
15. *Lie J.T.* When is arteritis of the temporal arteries not temporal arteritis // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21. — P. 186–189.
16. *Gabriel S., O'Fallon W.M., Achkar A.A., Hunder G.G.* The use of clinical characteristic to predict the results of temporal artery biopsy among patients with suspected giant cell arteritis // *Ibid.* — 1995. — Vol. 22. — P. 93–96.
17. *Myles A.B., Perera T.E., Ridley M.G.* Prevention of blindness in giant cell arteritis by corticosteroid treatment // *Br. J. Rheumatol.* — 1992. — Vol. 31. — P. 103–105.
18. *Hunder G.G.* Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica // *Textbook of Rheumatology* / Eds W.N. Kelly *et al.* — 5th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1996.
19. *Spiera R.F., Mitnick H.J., Kupersmith M. et al.* A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA) // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 495–501.
20. *Liozon E., Herrmann F., Ly K. et al.* Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: A prospective study of 174 patients // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 111. — P. 211–217.
21. *Salvarani C., Crowson C.S., O'Fallon W.M. et al.* Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted county, Minnesota, over a fifty-year period // *Arthritis. Rheum.* — 2004. — Vol. 51. — P. 264–268.
22. *Cid M.C., Cervera R., Font J. et al.* Late thrombotic events in patients with temporal arteritis and anticardiolipin antibodies // *Clin. Exp. Rheum.* — 1990. — Vol. 8. — P. 359–363.
23. *Duhaut P., Berruyer M., Pinede L. et al.* Anticardiolipin antibodies and giant cell arteritis. A prospective, multicenter case-control study // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41. — P. 701–709.

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз – прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости и нарушением структуры (микроархитектоники) костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости кости и риску возникновения перелома¹.

Глюкокортикоидный остеопороз – вторичный остеопороз, связанный с приёмом ГК.

МКБ-10: M81.4 Лекарственный остеопороз; **M80.4** Лекарственный остеопороз с патологическим переломом.

Аббревиатуры: МПКТ – минеральная плотность костной ткани; ДХА – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (*dual-energy X-ray absorptiometry* – ДХА).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Глюкокортикоиды широко используются в ревматологии, трансплантологии, онкологии, а также при лечении больных лёгочными, эндокринными и кожными заболеваниями.
- Около 1% взрослого населения Великобритании (а в возрасте старше 70 лет – 2,4%)² и 1–3% мужчин и женщин в возрасте около 50 лет в США³ принимают ГК.
- Глюкокортикоидный остеопороз – вторая (после постменопаузного) наиболее частая форма остеопороза и самая частая форма вторичного остеопороза, связанного с приёмом ЛС^{4,5}.

Профилактика. Необходима у всех женщин и мужчин, которым планируется длительная (более 3 мес) терапия ГК в дозе ≥ 5 мг/сут^{А6–9}.

Скрининг проводится с помощью стандартизованных методов лучевой (двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – ДХА) или ультразвуковой диагностики^{10,11} у пациентов, имеющих факторы риска остеопороза (низкая МПКТ, предшествующие переломы, по-

жилой возраст, низкая масса тела и указание на переломы в семье) или получающие глюкокортикоидную терапию в дозе ≥ 5 мг/сут более 3 мес^{А6–9}.

ДИАГНОЗ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- Быстрое снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), особенно в первые 6–12 мес терапии ГК^{А12–14}.
- После прекращения приёма ГК МПКТ может восстанавливаться^{13,15}.
- Приём ГК ($>5–7,5$ мг/сут) в течение года увеличивает риск переломов костей скелета примерно в 2 раза^{А4,5,16}.
- Переломы костей скелета чаще развиваются в позвоночнике и бедренной кости, чем в трубчатых костях¹⁷.
- Предикторами риска переломов являются^{В16}: ♦ снижение МПКТ (при снижении МПКТ на 1 стандартное отклонение относительный риск переломов увеличивается на 85%) ♦ суточная доза ГК (при увеличении дозы на каждые 10 мг относительный риск увеличивается на 62%).
- Увеличение риска переломов при глюкокортикоидном остеопорозе в меньшей степени зависит от снижения МПКТ, чем при постменопаузном остеопорозе^{В4,16,18–20}.
- У двух третей пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом развитие переломов позвоночника не сопровождается острыми болями в спине.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ^{6–8}

- **Клиническое.** Следует обратить внимание на снижение роста, которое может быть связано с компрессионными переломами позвоночника, грудной кифоз, жалобы на боль в спине, появление чувства усталости в спине в положении сидя или стоя.

- **Инструментальное** ♦ Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DXA) ♦ Рентгенологическое исследование грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях.
- **Лабораторное**
 - ♦ Общий анализ крови: при наличии выраженного ускорения СОЭ исключить миеломную болезнь.
 - ♦ Уровень кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, альбумина: исключить гиперпаратиреоз и остеомаляцию.
 - ♦ Йодсодержащие гормоны щитовидной железы: исключить гипертиреоз.
 - ♦ Общий тестостерон (у мужчин): исключить гипогонадизм.
 - ♦ Витамин D.
 - ♦ Уровень фоллитропина, лютропина и эстрадиола (у женщин в менопаузе) при наличии аменореи: выявление сопутствующей патологии.

ДИАГНОСТИКА

- Для диагностики остеопороза применяют метод DXA, с помощью которого определяют МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости^{1,6,18}.
- ♦ Значение МПКТ (Т-индекс) на 2,5 стандартного отклонения ниже пиковой костной массы свидетельствует об остеопорозе и высоком риске переломов, а на 1 стандартное отклонение — об остеопении.
- ♦ Для диагностики остеопороза МПКТ целесообразно определять в участках, наиболее значимых с точки зрения риска переломов (проксимальном отделе бедренной кости).
- ♦ Для ранней диагностики глюкокортикоидного остеопороза и оценки эффективности терапии предпочтительно определение МПКТ позвоночника. В ранний период постменопаузы или на фоне антиостеопорозной терапии изменение МПКТ в позвоночнике более заметно, чем в бедренной кости или в предплечье.

- ♦ Для оценки риска переломов предпочтительней измерять МПКТ проксимального отдела бедра⁶.
- ♦ Наличие остеомаляции, дегенеративных поражений позвоночника и тазобедренного сустава (остеофиты, энтезопатии) может затруднять корректное определение МПКТ.
- Рентгенологическое исследование грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях^{21,80}: для выявления предрасполагающих переломов позвоночника: клинически бессимптомные деформации позвоночника ассоциируются с риском развития новых переломов позвоночника.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз проводят с остеомаляцией, множественными метастатическими поражениями костной ткани при онкологических заболеваниях, для которых характерны переломы, напоминающие остеопорозные.

Профилактика⁶⁻⁹ условно подразделяется на первичную и вторичную.

- Первичная — предотвращение развития остеопороза у пациентов, которым планируется терапия системными ГК в дозе $\geq 7,5$ мг/сут более 3 мес.
- Вторичная — предотвращение потери костной массы и переломов у пациентов со сниженной МПКТ ($> 1 - 1,5$ стандартных отклонений от пиковой костной массы) и/или наличием переломов в анамнезе.

Обучение пациентов. Рекомендации по образу жизни и характеру питания, который предполагает достаточное потребление кальция и витамина D.

ПРОФИЛАКТИКА⁶⁻⁹

- Оптимизация глюкокортикоидной терапии (отмена или максимально возможное снижение дозы ГК).
- Изменение стиля жизни ♦ отказ от курения и приёма алкоголя ♦ регулярные физические упражнения ♦ приём пищи с высоким содержанием кальция и витамина D ♦ регулярное пребывание на солнце.

- Устранение факторов риска случайных потерь равновесия, падений: избегать приёма снотворных и седативных препаратов, коррекция зрения, лечение артериальной гипертензии и аритмии, удобные условия проживания (гладкий пол, наличие поручней), устойчивость при ходьбе.
- Массаж и мануальная терапия противопоказаны.
- Комбинация кальция и витамина D должна назначаться всем больным, получающим ГК. Доза витамина D для взрослых составляет 800 МЕ/сут, а элементного кальция 1000–1500 мг/сут^{A34}.
- Бисфосфонаты (алендроновая кислота).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Показания

- Пациенты в возрасте 65 лет и старше, имеющие переломы в анамнезе.
- Пациенты со сниженной МПКТ (по данным ДEXA) – 1,5 стандартных отклонений от пиковой (усреднённая МПКТ у лиц молодого возраста) костной массы (Т-индекс).

Цель лечения: предупреждение снижения МПКТ и риска возникновения переломов костей скелета.

Показания к госпитализации: травматологическое или нейрохирургическое отделение – перелом шейки бедра, деформация позвонков (смещения позвонков, выраженный корешковый синдром и др.).

Симптоматическая терапия

- Для уменьшения болей, связанных с остеопоротическими переломами.
- Ненаркотические анальгетики (парацетамол), НПВП, опиоидные анальгетики (трамадол), кальцитонин.
- С осторожностью использовать НПВП, так как их сочетание с ГК и бисфосфонатами увеличивает вероятность гастродуоденальных осложнений (в т.ч. язвенных кровотечений), особенно у пациентов пожилого возраста.

Бисфосфонаты. Ингибиторы резорбции кости (этидроновая, алендроновая, ри-

зедроновая кислоты) снижают риск переломов позвоночника^{A22}.

Алендроновая кислота – наиболее эффективный препарат для профилактики и лечения остеопороза^{A6–9}:

- ♦ увеличивает МПКТ позвоночника и бедренной кости^{A22–28};
- ♦ эффективна у женщин (в постменопаузе) и у мужчин;
- ♦ позволяет снизить риск возникновения переломов позвоночника^{B25};
- ♦ рекомендуемая суточная доза 15–10 мг; длительность приёма неограничена.

Кальцитонин лосося рекомендуется при противопоказаниях к назначению бисфосфонатов:

- ♦ увеличивает МПКТ позвоночника и бедренной кости^{A29};
- ♦ влияние на риск переломов не доказано;
- ♦ оказывает анальгетический эффект, что позволяет назначать его при остеопоротических переломах^{B31–33};
- ♦ рекомендуемая доза 200 ЕД интраназально; длительность лечения неограничена.

Кальций. В качестве монотерапии не оказывает положительного влияния на МПКТ^{A34}.

Кальций и витамин D:

- ♦ рекомендуется в качестве профилактики всем больным, принимающим ГК, а также на фоне лечения алендроновой кислотой и кальцитонином^{B–9};
- ♦ стабилизируют или замедляют скорость снижения МПКТ позвоночника^{B34,35};
- ♦ рекомендуемая суточная доза витамина D составляет 800 МЕ, а элементного кальция 1000–1500 мг; длительность лечения не ограничена.

Альфакальцидол:

- ♦ снижает потерю МПКТ позвоночника^{C36–38};
- ♦ влияние на риск переломов не доказано;

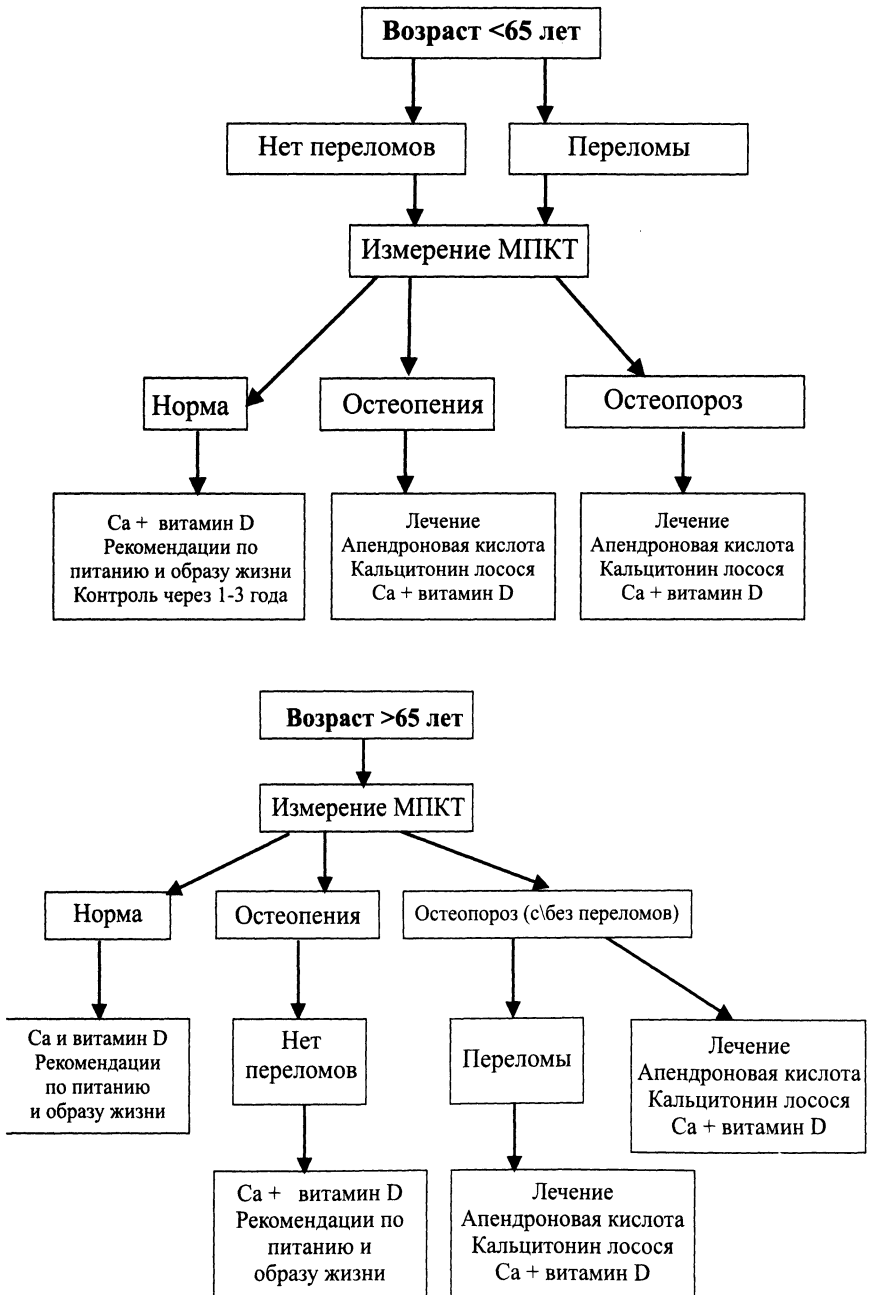


Рисунок. Алгоритм ведения пациентов на фоне терапии глюкокортикоидами 3 месяца и более.

- ♦ во время лечения должен проводиться мониторинг уровня кальция в сыворотке крови и функции почек в связи с риском развития гиперкальциемии и ухудшения функции почек.

Фториды. Результаты противоречивы, рутинное назначение не рекомендуется.

Эстроген-гестагенная терапия. Результаты противоречивы, рутинное назначение при отсутствии других показаний (например, гипогонадизм у мужчин) не рекомендуется.

Алгоритм ведения пациентов представлен на рис. 1.

Оценка эффективности терапии⁶⁻⁹

- У пациентов, не получающих антиостеопоретическую терапию, определение МПКТ с помощью метода DXA следует повторять через каждые 6 мес.
- У пациентов, получающих антиостеопоретическую терапию, определение МПКТ с помощью ДРА следует проводить не реже одного раза в год.
- При отсутствии снижения МПКТ более чем на 5% — продолжить терапию.
- При снижении МПКТ более чем на 5% — корректировать план лечения.

ПРОГНОЗ

В отсутствие лечения остеопоретические переломы позвоночника развиваются у 20% женщин в постменопаузе и пожилых мужчин в течение 1-го года глюкокортикоидной терапии^{39,40} и более 30% у принимающих ГК >5 лет^{41,42}.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. — Geneva: WHO, 1994.
2. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L., Begaud B et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom // Q. J. Med. — 2000. — Vol. 93. — P. 105—111.
3. Ettinger B., Pressman A., Shan H.A. Who bears responsibility for glucocorticoid-exposed patients in a large maintenance

organization // J. Managed Care Pharm. — 2001. — Vol. 7. — P. 228—232.

4. Van Staa T., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis // Osteoporos Int. — 2002. — Vol. 13. — P. 777—787.

5. Van Staa T., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures // J. Bone Miner Res. — 2000. — Vol. 15. — P. 993—1000.

6. Glucocorticoid-induced osteoporosis. 2002 Royal College of Physicians of London / www.rcplondon.ac.uk

7. American College of Rheumatology Taskforce on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Arthritis Rheum. — 1996. — Vol. 39. — P. 1791—801.

8. Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 Update. American College of Rheumatology ad hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis // Ibid. — 2001. — Vol. 44. — P. 1496—1503.

9. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for the prevention and treatment Bone and Tooth Society. National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. — Lond., 2003.

10. Kanis J.A., Gluer C.-C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds // Osteoporos Int. — 2001. — Vol. 12. — P. 989—995.

11. Javaid M.K., McCrudden P.R., Taylor P. et al. Comparison of calcaneal ultrasound and DXA to assess the risk of corticoid-induced osteoporosis: a cross-sectional study // Ibid. — P. 788—793.

12. LoCascio V., Bonucci E., Imbimbo B. et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy // Bone Miner. — 1990. — Vol. 8. — P. 39—51.

13. Laan R.F.J.M., van Riel P.L.C.M., van de Putte L.B.A. et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid-arthritis — a randomized, controlled study // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119. — P. 963—968.

14. *van Everdingen A.A., Jacobs J.W., Siewertsz van Reesema D.R., Bijlsma J.W.* Low-dose prednisolon therapy for patients with early rheumatoid arthritis; clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects; a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 136. – P. 1–12.
15. *Tsugeno H., Fujita T., Goto B. et al.* Vertebral fracture and cortical bone changes in corticoid-induced osteoporosis // *Osteoporosis Int.* – 2002. – Vol. 13. – P. 650–656.
16. *Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P. et al.* Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 3224–3229.
17. *Laan R.F.J.M., Buijs W.C.A.M., van Erning L.J.T.O. et al.* Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content // *Calcif. Tissue Int.* – 1993. – Vol. 52. – P. 5–9.
18. *Luengo M., Picado C., Delrio L. et al.* Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutinal osteoporosis – a comparative study // *Thorax.* – 1991. – Vol. 46. – P. 803–806.
19. *Peel N.F.A., Moore D.J., Barrington N.A. et al.* Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treatment rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1995. – Vol. 54. – P. 801–806.
20. *Neuitt M.C., Ettinger B., Black D.M. et al.* The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 128. – P. 793–800.
21. *Black D.M., Arden N.K., Palermo L. et al.* Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – Vol. 14. – P. 821–828.
22. *Homik J., Cranney A., Shea B. et al.* Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrfflie Review) // *The Cochrane Library.* – 2004. – Is. I.
23. *Gonnelli S., Rottoli P., Cepollaro C. et al.* Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients // *Calcif. Tissue Int.* – 1997. – Vol. 61. – P. 382–385.
24. *Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al.* Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 292–299.
25. *Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D. et al.* Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 202–211.
26. *Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al.* Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group // *Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 39. – P. 292–299.
27. *Sambrook F.N., Kotowicz M., Nash P. et al.* Henderson-Briffa KN, Eisman JA, Nicholson GC Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitrioi, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium // *J. Bone Miner. Res.* – 2003. – Vol. 18. – P. 919–924.
28. *Lau E.M., Woo J., Chan Y.H., Li M.* Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy // *Bone.* – 2001. – Vol. 29. – P. 506–510.
29. *Cranney A., Welch V., Adachi J.D. et al.* Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrfflie Review) // *The Cochrane Library.* – 2004. – Is. I.
30. *Lyritys G.P., Tsakalacos N., Magiasis B. et al.* Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double, placebo-controlled clinical study // *Calcif. Tissue Int.* – 1991. – Vol. 49. – P. 369–372.
31. *Gennari C., Chirchiatti S.M., Piolini M. et al.* Analgesic activity of salmon and human calcitonin against cancer: a double blind, placebo-controlled clinical study // *Curr. Ther. Res.* – 1985. – Vol. 38. – P. 298–308.

32. *Pontiroli A.E., Pajetta E., Scaglia L. et al.* Analgetic effect of intranasal and intramuscular salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a double-blind, double-placebo study // *Aging Clin. Exp. Res.* — 1994. — Vol. 6. — P. 459–463.
33. *Pun K.K., Chan L.W.* Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in treatment of osteoporotic vertebral fractures // *Clin. Ther.* — 1989. — Vol. 11. — P. 205–209.
34. *Homik J., Suarez-Almazor M.E., Shea B. et al.* Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrfflie Review)// *The Cochrane Library.* — 2004. — Is. I.
35. *Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S. et al.* Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 125. — P. 961.
36. *Reginster J.-Y., Kuntz D., Verdickt W. et al.* Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis // *Osteoporos Int.* — 1999. — Vol. 9. — P. 75–81.
37. *Lakatos P., Nagy Z., Kiss L. et al.* Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by acalcidol // *Z Rheumatol.* — 2000. — Vol. 59. — Suppl. 1. — P. 48–52.
38. *Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al.* Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Rheumatol. Int.* — 2004. — Vol. 24. — P. 63–70.
39. *Adachi J.D., Bensen W.G., Brown J. et al.* Intermittent etidronate therapy to prevent corticoid-induced osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 382–387.
40. *Cohen S., Levy R.M., Keller M. et al.* Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss- a twelve-month, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42. — P. 2309–2318.
41. *Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J. et al.* Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease // *Thorax.* — 2001. — Vol. 56. — P. 279–284.
42. *Walsh L.J., Lewis S.A., Wong C.A. et al.* The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 691–695.

ОСТЕОПОРОЗ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОПОРОЗА

Российской ассоциации по остеопорозу
(РЕЗЮМЕ)*

СОСТАВ ГРУППЫ РАЗРАБОТЧИКОВ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Руководители группы:

профессор *Л.И. Беневоленская*,
профессор *О.М. Лесняк*

Ревматологи:

Беневоленская Л.И., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела Института ревматологии РАМН и Центра профилактики остеопороза Минздравсоцразвития РФ

Лесняк О.М., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой семейной медицины Уральской государственной медицинской академии

Михайлов Е.Е., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ГУ Институт ревматологии РАМН

Дыдыкина И.С., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ГУ Институт ревматологии РАМН

Аникин С.Г., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ГУ Институт ревматологии РАМН

Ершова О.Б., доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации Ярославской государственной медицинской академии

Евстигнеева Л.П., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Уральской государственной медицинской академии

Скрипникова И.А., кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центра профилактической медицины

Белова К.Ю., ассистент кафедры терапии факультета повышения квалификации Ярославской государственной медицинской академии

Зоткин Е.Г., доктор медицинских наук, заведующий кафедрой, профессор Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Гинеколог:

Зазерская И.Е., кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова

Эндокринологи:

Рожинская Л.Я., доктор медицинских наук, зав. отделением ГУ Эндокринологический научный центр РАМН

Марченкова Л.А., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского

Володина И.Ю., ассистент кафедры эндокринологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского

Пульмонолог:

Баранова И.А., кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития РФ

Специалисты в области лучевой диагностики:

Смирнов А.В., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГУ Институт ревматологии РАМН

Чернова Т.О., кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГУ Эндокринологический научный центр РАМН

Новиков В.Е., кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН

Демин Н.В., научный сотрудник ГУ Институт ревматологии РАМН

Специалисты в области лабораторной диагностики:

Ермакова И.П., доктор медицинских наук, заведующая лабораторией ГУНИИ трансплантологии и искусственных органов

*Полную версию см. «Остеопороз», М. ГЭОТАР-Медиа, 2005.

Пронченко И.А., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГУНИИ трансплантологии и искусственных органов

Специалисты в области доказательной медицины:

Лесняк О.М., доктор медицинских наук, профессор, председатель Свердловского отделения и член правления межрегионального общества специалистов доказательной медицины

Солодовников А.Г., секретарь Свердловского отделения межрегионального общества специалистов доказательной медицины

Врачи общей практики:

Лесняк О.М., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой семейной медицины Уральской государственной медицинской академии

Солодовников А.Г., клинический ординатор кафедры семейной медицины Уральской государственной медицинской академии

Бахтиярова С.А., аспирант кафедры семейной медицины Уральской государственной медицинской академии

В поиске литературы в системе PubMed/MedLine принимали участие:

Белая Ж.Е., аспирант, ГУ Эндокринологический научный центр РАМН

Григорьева А.Л., врач, Городской консультативно-диагностический центр профилактики остеопороза, Санкт-Петербург

Коротчаев Н.В., аспирант кафедры терапии факультета повышения квалификации Ярославской государственной медицинской академии

Крюкова И.В., аспирант кафедры эндокринологии МОНКИ им. М.Ф.Владимирского

Маслова К.А., врач, ГУ Институт ревматологии РАМН

1. ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз — заболевание скелета. Для заболевания характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности кости (костной массы) и качества кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация).

Остеопороз в России, как и во всём мире, представляет одну из важнейших проблем здравоохранения, притом что частота его в последние десятилетия постоянно увеличивается. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше в соответствии с критериями ВОЗ остеопороз в России выявлен у 30,5–33,1% женщин и у 22,8–24,1% мужчин при населении 145167 тыс. человек (данные переписи 2002 г.). Это составляет более 10 млн¹. Одна из трёх женщин и один из пяти мужчин этой возрастной группы имеют остеопороз. Аналогичные показатели распространённости остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы.

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительный подъём заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста и, соответственно, большими материальными затратами в области здравоохранения. Среди городского населения России у 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше отмечается по крайней мере один клинически выраженный перелом.

Как показали эпидемиологические исследования, ежегодная частота переломов проксимального отдела бедренной кости среди населения в возрасте 50 лет и старше в России составляет в среднем 105,9 на 100 000 населения того же возраста (78,8 у мужчин и 122,5 среди женщин); частота переломов дистального отдела предплечья — 426,2 (201,1 среди мужчин и 563,8 среди женщин). Частота переломов проксимального отдела бедренной кости в России существенно ниже большинства стран Западной Европы и приближается к показателям ряда стран Восточной Европы и Азии²⁰, тогда как частота переломов дистального отдела предплечья превышает анало-

гичные показатели стран Западной Европы (особенно у женщин), приближаясь к частоте, отмеченной в Скандинавских странах.

В России имеются лишь единичные исследования частоты переломов позвонков. Распространённость их колеблется у мужчин от 7,2 до 12%, у женщин от 7 до 16%.

Таким образом, в России ежегодно могут происходить 3 409 415 переломов позвонков, 167 809 переломов дистального отдела предплечья и 42 984 переломов проксимального отдела бедренной кости. Если экстраполировать данные проспективного десятилетнего исследования частоты новых переломов среди населения Москвы (0,7 на 100 человеко-лет среди мужчин и 3,8 среди женщин), на все городское население России, число новых случаев переломов костей периферического скелета в год составит 773245 (79525 мужчин и 693720 женщин). Частота остеопоротических переломов значимо повышается с возрастом, а переломов проксимального отдела бедренной кости растёт экспоненциально.

Наиболее тяжёлые медико-социальные последствия обусловлены переломами проксимального отдела бедренной кости. Так, смертность в течение первого года после перелома в различных городах России колебалась от 30,8% до 35,1%, причём из выживших 78% спустя год и 65,5% после двух лет нуждаются в постоянном уходе. Несмотря на различия в системах организации медицинской помощи, цены на лечение остеопоротических переломов в развитых странах приблизительно одинаковы, но существенно отличаются от стоимости лечения в России. Так, стоимость года лечения перелома бедра с включением госпитального периода и последующей реабилитацией в Бельгии составляет 15 тыс. евро, в Великобритании — 12 тыс. фунтов стерлингов, в Канаде — 26,5 тыс. канадских долларов. По отечественным данным (г. Екатеринбург), те же цифры

составляют эквивалент 490 долларов США для перелома проксимального отдела бедра, 45 долларов для перелома предплечья и 80 долларов для переломов позвонков, что обусловлено, в первую очередь, низкой хирургической помощью у этого контингента больных. В то же время стоимость только стационарного лечения пациентов с переломами бедра в 2000 г. (Ярославль) составила 1 166 765 рублей в год.

Хотя остеопоротические переломы являются главной причиной заболеваемости, инвалидности и смертности, профилактика их возможна и необходима.

Всё это послужило причиной, побудившей Российскую ассоциацию по остеопорозу к разработке национальных клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению остеопороза.

Клинические рекомендации предназначены для врачей общей практики, терапевтов, ревматологов, эндокринологов, травматологов, гинекологов и врачей других специальностей, занимающихся диагностикой и лечением больных остеопорозом.

Цели данных клинических рекомендаций:

1. Улучшить диагностику остеопороза.
2. Увеличить число больных остеопорозом, получающих адекватное лечение.
3. Увеличить число пациентов, которым при визите к врачу оцениваются факторы риска остеопороза и с которыми обсуждаются вопросы профилактики заболевания.

Категория пациентов, к которым применимы данные клинические рекомендации, — пациенты с остеопорозом или имеющие факторы риска его развития.

Апробация клинических рекомендаций организуется Российской ассоциацией по остеопорозу на базе региональных центров остеопороза, расположенных в крупных городах Российской Федерации. Апробация будет осуществляться в течение 2 лет с последующим обобщением полученного опыта.

Обновление клинических рекомендаций будет осуществлено через 3 года. Вместе с тем, при необходимости дополнения будут вноситься ранее.

Клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза Российской ассоциации по остеопорозу разрабатывались в соответствии с принципами доказательной медицины.

Каждое доказательство, полученное в ходе адаптации существующих рекомендаций или в ходе самостоятельного дополнительного поиска, а также в ходе обсуждения существующей информации с экспертами в соответствующей области, ранжировалось по уровню доказательности в соответствии с нижеприведённой схемой.

Уровни доказательности, принятые при разработке данных рекомендаций

A	♦ Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию.
B	♦ Высококачественный (++) обзор или систематический обзор когортных исследований или исследований случай—контроль <i>или</i> ♦ высококачественное (++) когортное исследование или исследование случай—контроль с очень низким уровнем систематической ошибки <i>или</i> ♦ РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию.
C	♦ Когортное исследование или исследование случай—контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию <i>или</i> ♦ РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию.
D	♦ Описание серии случаев или ♦ неконтролируемое исследование <i>или</i> ♦ мнение экспертов

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

ФАКТОРЫ РИСКА

Заключение

	Уровень доказательности
Основными немодифицируемыми факторами риска остеопороза являются:	
♦ низкая МПК	A
♦ женский пол	A
♦ возраст старше 65 лет	A

	Уровень доказательности
<ul style="list-style-type: none"> ♦ белая (европеоидная) раса ♦ семейный анамнез остеопороза и/или переломы при минимальной травме у родственников (мать, отец, сёстры) в возрасте 50 лет и старше ♦ гипогонадизм у мужчин и женщин ♦ системный приём ГК более трёх месяцев ♦ предшествующие переломы ♦ иммобилизация 	B B A A B D
<p>Основными модифицируемыми факторами риска остеопороза являются:</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ индекс массы тела <20 кг/м² и/или масса тела менее 57 кг ♦ курение ♦ низкая физическая активность ♦ склонность к падениям ♦ недостаточное потребление кальция ♦ дефицит витамина D ♦ злоупотребление алкоголем 	B B D A A A B
<p>Предупреждение падений уменьшает число переломов. Основными факторами риска падений являются: нарушения зрения, вестибулярные расстройства, использование некоторых медикаментов, влияющих на неврологический статус, снижение слуха, низкая физическая активность, низкая мышечная сила, деменция, падения в прошлом</p>	A
<p>Сочетание у одного пациента нескольких факторов риска остеопороза и переломов имеет кумулятивный эффект: при увеличении их числа риск возрастает</p>	A

Рекомендации

	Уровень доказательности
Наличие у пациента факторов риска остеопороза и ассоциированных с ним переломов следует учитывать при рациональной организации профилактики	A

КЛИНИКА ОСТЕОПОРОЗА

Заключение

	Уровень доказательности
1. Сама по себе низкая костная минеральная плотность не ассоциируется с конкретными клиническими симптомами	C

		Уровень доказательности
2.	Переломы костей при остеопорозе могут быть любой локализации, однако наиболее типичными являются переломы грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости	A
3.	Переломы позвонков могут проявляться снижением роста, увеличением грудного кифоза и функциональными ограничениями	B
4.	Переломы позвонков сопровождаются болью в спине, хотя этот симптом не является специфичным	B

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Каждого взрослого пациента, перенесшего перелом при минимальной травме, в том числе перелом позвонка, проксимального отдела бедра или дистального отдела предплечья, необходимо рассматривать как имеющего высокий риск развития переломов и как кандидата на лечение остеопороза	B
2.	Женщины в возрасте старше 70 лет с предшествующим переломом являются кандидатами на лечение остеопороза даже без предварительного проведения денситометрии	A
3.	Пациентов с переломами позвонков при минимальной травме надо рассматривать как больных с остеопорозом, — даже в том случае, если значения минеральной плотности костной ткани не соответствуют критериям диагноза остеопороза	A
4.	Остеопороз следует подозревать, если рост снизился более чем на 2 см за год или на 4 см за жизнь	D

ИЗМЕРЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ

Заключение

		Уровень доказательности
1.	Двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия осевого скелета (DXA) в настоящее время является наилучшим методом диагностики остеопороза и оценки риска переломов у женщин. Существует достаточная и полная доказательная база для подтверждения использования DXA центрального скелета при индивидуальной оценке пациентов	A

		Уровень доказательности
2.	Низкие показатели МПК наряду с возрастом пациента и другими факторами риска остеопороза являются основными предопределяющими наличие заболевания	A
3.	Применение денситометрического скрининга у всех женщин в период постменопаузы или у всех мужчин старше 50 лет не оправдано	C
4.	Наиболее точным методом оценки риска переломов и степени снижения МПК является определение её в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренных костей	A
5.	Наиболее точной оценкой остеопении является рентгеновская денситометрия, а не традиционная рентгенография или наличие факторов риска остеопороза	A

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	При денситометрической оценке рекомендуется проводить исследование поясничного отдела позвоночника и одной или двух бедренных костей	D
2.	<p>Показания для костной денситометрии</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Женщины в возрасте 65 лет и старше. ♦ Женщины в фазе постменопаузы в возрасте до 65 лет с факторами риска. ♦ Мужчины в возрасте 70 лет и старше. ♦ Взрослые с переломами при минимальной травме в анамнезе. ♦ Взрослые с заболеваниями или состояниями, приводящими к снижению костной массы, особенно в возрасте старше 45 лет у женщин и 60 лет у мужчин. ♦ Взрослые, принимающие препараты, снижающие костную массу. ♦ Мониторинг эффективности лечения остеопороза. 	D
3.	Исследование костей предплечья рекомендовано проводить: при гиперпаратиреозе; если невозможно провести точную оценку поясничного отдела позвоночника (сколиоз, деформации) и проксимальных отделов бедренных костей (протезирование, переломы, артроз, деформации); при большом весе пациента (если вес превышает допустимые нормативы для аппаратуры и невозможна укладка пациента). Проводится исследование на уровне одной трети предплечья не-доминантной руки.	D

		Уровень доказательности
4.	При формулировании заключения по данным проведённого денситометрического исследования необходимо основываться на данных T-критерия с учётом абсолютных цифр и процентных данных	A
5.	Рекомендовано проводить оценку МПК 1 раз в год, мониторинг изменений оценивать по средним показателям и по худшему показателю	D
6.	Критерии ВОЗ для диагностики остеопороза и остеопении не должны использоваться для периферической денситометрии, за исключением исследования на уровне одной трети предплечья. Периферические измерения полезны для оценки риска переломов, но не должны использоваться для мониторинга	D

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПРИБОРОВ

Заключение

		Уровень доказательности
1.	Точность и воспроизводимость измерений костной ультразвукометрии ниже, чем у DXA	C
2.	Чувствительность костной ультразвукометрии в диагностике остеопороза ниже, чем у DXA	C
3.	На качество исследования с помощью костной ультразвукометрии влияет значительно большее количество субъективных причин, чем при DXA-денситометрии	D

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Основная область применения костной ультразвукометрии в настоящее время — это скрининговые исследования для выявления лиц с вероятностью костной патологии с обязательной последующей верификацией на аксиальном DXA	B
2.	Результаты костной ультразвукометрии не могут служить основанием для назначения лечения остеопороза или для контроля его эффективности	B
3.	Современные коммерческие костные ультразвукометры не следует рассматривать как инструмент для количественной диагностики остеопороза, и они не могут являться альтернативой DXA	B

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Заключение

		Уровень доказательности
1.	Рентгенография используется для выявления или подтверждения переломов костей любых локализаций. Для диагностики остеопоротических переломов тел позвонков необходимо использовать метод рентгеновской морфометрии позвоночника	B
2.	У пациентов с выраженным грудным кифозом и необъяснимым снижением роста рентгенограммы грудных и поясничных позвонков могут выявить переломы позвонков	D
3.	При отсутствии переломов позвонков рентгенография не может быть использована для диагностики или исключения остеопороза в связи с низкой чувствительностью рентгенологического метода	D
4.	Снижение индекса тела позвонка более чем на 20% говорит о деформации тел позвонков и при исключении воспалительных и невоспалительных заболеваний позвоночника может свидетельствовать об остеопорозе позвоночника	B

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Для диагностики переломов костей и позвонков следует проводить рентгенологическое исследование	B
2.	При выявлении на рентгенограммах остеопенического синдрома или «выраженного остеопороза» следует проводить денситометрическое исследование. Рентгенография костей не может использоваться для диагностики первичного остеопороза, если не выявляются типичные для остеопороза деформации тел позвонков	D
3.	При значительном усилении грудного кифоза и/или снижении роста более чем на 2,5 см следует проводить рентгенологическое исследование позвоночника для выявления переломов позвонков	D
4.	Для рентгенологической диагностики остеопоротических переломов позвонков и их динамики следует использовать морфометрические методы оценки деформаций тел позвонков. Остеопоротический перелом следует диагностировать при снижении индекса тела позвонка более чем на 20% и при исключении воспалительных и невоспалительных заболеваний позвоночника	B

		Уровень доказательности
5.	При наличии остеопоротических переломов позвонков на рентгенограммах позвоночника денситометрию проводить не обязательно, поскольку пациент с переломами позвонков должен рассматриваться как кандидат на лечение независимо от показателей костной плотности	D

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КОСТНОГО И МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

Заключение

	Положение	Уровень доказательности
1.	Костные маркеры (преимущественно NTX, CTX, bALP и OC) указывают на ускорение костного обмена и могут рассматриваться в качестве факторов риска снижения МПК и риска возникновения переломов у женщин в постменопаузе. Возможность их использования для диагностики остеопороза и предсказания переломов не доказана	B
2.	Сочетание высоких уровней костных маркеров (преимущественно NTX, CTX, bALP и OC) со сниженной МПК и/или предшествующими переломами указывает на двукратное увеличение риска возникновения переломов	B
3.	Определение общего Са, Р, ПТГ и 25(ОН) витамина D в крови, а также Са в суточной моче способствует выявлению у женщин в постменопаузе нарушений минерального и костного метаболизма, связанных с вторичным остеопорозом	D

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Маркеры образования и резорбции костной ткани (NTX, CTX, bALP и OC) могут использоваться только для оценки скорости обмена кости у женщин в постменопаузе	B
2.	Для дифференциальной диагностики первичного остеопороза и метаболических заболеваний скелета, а также перед назначением антирезорбтивной терапии рекомендуется исследование Са и фосфора в крови и Са в суточной моче или отношения Са к креатинину в утренней моче	D

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

I. Форма:

- ♦ Остеопороз первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатический).
- ♦ Остеопороз вторичный (указывается возможная причина).

II. Наличие или отсутствие переломов костей (их локализация). При указании в анамнезе на переломы костей при минимальной травме ставится тяжёлая форма заболевания.

III. Указывается снижение минеральной плотности кости (МПК) по Т-критерию, по данным двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в области скелета с наихудшими значениями.

IV. Характер течения заболевания:

- ♦ Положительная динамика.
- ♦ Стабилизация.

♦ Прогрессирование.

Положительная динамика устанавливается при выявлении прироста МПК более чем 2–3% за год при отсутствии новых переломов.

Стабильным можно считать состояние, когда нет новых переломов костей, но не выявляется прирост МПК или её снижение ($\pm 2\%$).

Прогрессирование остеопороза (отрицательная динамика) определяется при возникновении новых переломов за период лечения и/или при снижении МПК более чем на 3% за год.

Оценка динамики течения остеопороза имеет значение как для принятия решения о дальнейшей терапии, так и для заключений при направлении на экспертизу трудоспособности.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Нефармакологические вмешательства

Физическая активность

Заключение

		Уровень доказательности
1.	Упражнения из исходного положения стоя и при передвижении уменьшают уровень костной потери или приводят к некоторому приросту, по крайней мере в течение короткого периода. Силовые упражнения и упражнения на выносливость в меньшей степени ассоциируются с более высокими цифрами МПК, чем упражнения с нагрузкой весом	A
2.	Бег на длинную дистанцию нежелателен при остеопорозе, а некоторые высокоинтенсивные упражнения с нагрузкой весом тела (например, прыжки) противопоказаны	D
3.	Индивидуально подобранные программы упражнений с включением силовых упражнений, тренировки равновесия и ходьбы уменьшают риск падений у пожилых женщин	A
4.	Аэробика и силовые упражнения повышают МПК позвоночника, а ходьба повышает МПК как позвоночника, так и бедра	A
5.	Физические упражнения и ходьба приводят к улучшению качества жизни пожилых людей	B

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Женщинам в любом возрасте для профилактики остеопороза следует выполнять программы физических упражнений, в которые включаются упражнения из исходного положения стоя	B
2.	Женщинам с остеопорозом высокоинтенсивные упражнения из исходного положения стоя и прыжки противопоказаны	D
3.	Для пожилых женщин с риском падений должны разрабатываться индивидуальные программы физических упражнений, включающие ходьбу, тренировку равновесия и упражнения на увеличение мышечной силы, с целью снижения риска падений и улучшения качества жизни	A
4.	Силовые тренировки, аэробика, упражнения из исходного положения стоя и при ходьбе (за исключением прыжков) должны быть частью стратегии профилактики и лечения остеопороза. Все программы физической активности должны разрабатываться индивидуально с учётом возраста, диагноза, сопутствующих заболеваний и состояния пациента	A
5.	Всем женщинам показана регулярная ходьба, как для снижения риска переломов, так и для улучшения общего здоровья	A

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ**Заключение**

		Уровень доказательности
1.	Образовательные программы по остеопорозу стимулируют пациентов к проведению профилактических и лечебных мероприятий и повышают приверженность к лечению	B
2.	Обучение пациентов с переломами позвонков анализу болевого синдрома и мероприятиям, влияющим на боль, может приводить к уменьшению боли в спине	D

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Образовательные программы по остеопорозу рекомендованы как лицам без остеопороза, так и лицам, имеющим остеопороз, поскольку знания об остеопорозе стимулируют	B

		Уровень доказательности
2.	к проведению профилактических и лечебных мероприятий, а также повышают приверженность к лечению Пациентам с болью в спине вследствие переломов позвонков рекомендованы занятия по обучению мероприятиям, уменьшающим боль в спине	D

ОТКАЗ ОТ ВРЕДНЫХ ПРИВЫЧЕК

Заключение

		Уровень доказательности
1.	Курящие люди имеют более высокий риск развития остеопороза, чем некурящие	D
2.	Фактором риска остеопороза и остеопоротических переломов является употребление более 85 г 80% спирта (что примерно эквивалентно 250 г вина или 650 г пива) в день	D

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Советы о прекращении курения должны даваться при каждом визите	D
2.	Для профилактики остеопороза и остеопоротических переломов не следует принимать более 85 г 80% спирта (что примерно эквивалентно 250 г вина или 650 г пива) в день	D

ПРОФИЛАКТИКА ПАДЕНИЙ

Заключение

		Уровень доказательности
1.	Многокомпонентные программы, включающие коррекцию зрения, отмену психотропных медикаментов, учёт и лечение сопутствующих заболеваний, оценку и изменение домашней обстановки, обучение стереотипу движений, эффективны в профилактике падений у лиц пожилого возраста	A
2.	Индивидуально подобранные программы физических упражнений с постепенным увеличением мышечной силы,	A

	Уровень доказательности
3. тренировкой равновесия и ходьбой уменьшают риск падений среди лиц старше 65 лет Выявление и лечение заболеваний, сопровождающихся нарушением чувствительности, неврологических заболеваний и артритов, при которых увеличивается частота падений, коррекция дозы препаратов, обладающих седативным действием, тренировка координации и походки уменьшают риск падений женщин в пери- и постменопаузе	D

Рекомендации

	Уровень доказательности
1. Пожилым людям для профилактики падений рекомендованы многокомпонентные программы, включающие коррекцию зрения, отмену психотропных медикаментов, учёт и лечение сопутствующих заболеваний, оценку и изменение домашней обстановки, обучение стереотипу движений	A
2. Лицам старше 65 лет с целью профилактики падений показаны индивидуально подобранные программы физических упражнений с постепенным увеличением мышечной силы, тренировкой равновесия и ходьбой	A
3. Людям старше 50 лет рекомендуется выявлять и лечить заболевания, сопровождающиеся нарушением чувствительности, неврологические заболевания и артриты, при которых увеличивается частота падений, корректировать дозу препаратов, обладающих седативным действием, тренировать координацию и походку	D
4. Лицам старшего возраста дополнительно рекомендуется закреплять ковры и болтающиеся провода, держать свободными коридоры, проходы и лестницы, использовать нескользкие коврики и поручни в ваннах, а также поручни вдоль лестниц, носить устойчивую обувь на низком каблучке	D

ПРОТЕКТОРЫ БЕДРА**Заключение**

	Уровень доказательности
1. У пожилых людей с высоким риском перелома проксимального отдела бедра, проживающих в домах для престарелых, протекторы бедра эффективно снижают риск перелома	A

		Уровень доказательности
2.	Нет доказательств эффективности протекторов бедра у пожилых людей, проживающих вне дома престарелых	A

Рекомендации

		Уровень доказательности
	Постоянное ношение протекторов бедра следует предлагать пациентам, имеющим высокий риск развития перелома проксимального отдела бедра и имеющим факторы риска падений	A

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Бисфосфонаты**Заключение**

		Уровень доказательности
1.	Бисфосфонаты (алендронат*) – препараты первой линии в лечении остеопороза	A
2.	У женщин в постменопаузе алендронат повышает МПК в поясничном отделе позвоночника и бедре, а также снижает риск переломов позвонков и невертебральных переломов, включая переломы проксимального отдела бедра	A
3.	У женщин в ранней менопаузе с риском развития остеопороза алендронат увеличивает или поддерживает МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра	A
4.	У мужчин с остеопорозом алендронат увеличивает МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра и снижает риск переломов позвонков	A
5.	Комбинация алендроната и ГЗТ у женщин в постменопаузе в большей степени, чем монотерапия, увеличивает МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, однако нет данных о снижении риска переломов	B
6.	Комбинация алендроната и ралоксифена у женщин в постменопаузе в большей степени, чем монотерапия, увеличивает МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, однако нет данных о снижении риска переломов	B
7.	Впредь до получения доказательств влияния ксидифона на величину МПК и риск переломов он не может быть рекомендован для профилактики и лечения остеопороза	C

*Алендронат – Фосамакс («Мерк Шарп и Доум Инк.», Швейцария).

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Алендронат рекомендуется в качестве препарата первой линии в лечении постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин и глюкокортикоидного остеопороза	A
2.	Алендронат назначается в дозе 70 мг один раз в неделю или 10 мг ежедневно в течение 3–5 лет (5 лет при тяжёлом остеопорозе у пациентов с переломами)	A
3.	Женщинам в ранней менопаузе с низкой МПК для профилактики остеопороза алендронат можно назначать в уменьшенной дозе 5 мг ежедневно или 35 мг один раз в неделю	A
4.	Одновременно с алендронатом следует назначать кальций 500–1000 мг в сутки (с пищей или дополнительно) и витамин D 400–800 МЕ в сутки	A
5.	Комбинация алендроната с заместительной гормональной терапией (ЗГТ) или ралоксифеном может назначаться женщинам в постменопаузе с тяжёлым остеопорозом (наличием множественных переломов)	B
6.	При глюкокортикоидном остеопорозе алендронат назначается в дозе 5–10 мг в сутки	A

КАЛЬЦИТОНИН

Заключение

		Уровень доказательности
1.	При постменопаузальном остеопорозе лечение назальным аэрозолем кальцитонина лосося в непрерывном режиме снижает риск переломов позвоночника, но не внепозвоночных переломов	B
2.	При постменопаузальном остеопорозе лечение назальным аэрозолем кальцитонина лосося в непрерывном режиме умеренно повышает МПК в позвоночнике и бедре	A
3.	Назначение назального аэрозоля кальцитонина лосося прерывистыми курсами способствует приросту МПК в позвоночнике	C
4.	Кальцитонин замедляет потерю костной массы у больных, получающих глюкокортикоидную терапию	B
5.	У больных с установленным глюкокортикоидным остеопорозом терапия кальцитонином замедляет потерю или повышает МПК при лечении в непрерывном режиме	B
6.	У больных с установленным глюкокортикоидным остеопорозом терапия кальцитонином замедляет потерю или повышает МПК при лечении в прерывистом режиме	D

		Уровень доказательности
7.	Лечение назальным спреем кальцитонина 200 МЕ замедляет скорость костной резорбции и повышает МПК позвоночника у мужчин с остеопорозом	C
8.	Терапия кальцитонином уменьшает интенсивность острого болевого синдрома, связанного с компрессионными переломами тел позвонков при остеопорозе	A
9.	Терапия кальцитонином уменьшает интенсивность хронического болевого синдрома, связанного с компрессионными переломами тел позвонков при остеопорозе	C

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Назальный спрей кальцитонина является препаратом второй линии при лечении постменопаузального остеопороза	B
2.	Назальный аэрозоль кальцитонина может применяться для предотвращения потери костной массы у больных, получающих глюкокортикоидную терапию	B
3.	Назальный аэрозоль кальцитонина может применяться для лечения остеопороза у мужчин	C
4.	Назальная и парентеральная формы кальцитонина являются препаратами выбора у больных, имеющих острый болевой синдром на фоне компрессионных переломов тел позвонков при остеопорозе	A
5.	Назальная и парентеральная формы кальцитонина являются препаратами выбора у больных, имеющих хронический болевой синдром на фоне компрессионных переломов тел позвонков при остеопорозе	C
6.	Лечение кальцитонином рекомендуется в дозах 200 МЕ интраназально ежедневно или 100 МЕ внутримышечно через день:	
	♦ В непрерывном режиме	B
	♦ В прерывистом режиме (лечение 2–3 месяца, перерыв 2–3 месяца)	D
7.	Назначение препаратов кальцитонина целесообразно в комбинации с препаратами кальция (500–1000 мг/сут) и витамином D (400–800 МЕ/сут) или альфакальцидолом	B

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ЗГТ)

Заключение

		Уровень доказательности
1.	ЗГТ достоверно подавляет резорбтивную активность костной ткани	A
2.	Применение ЗГТ предотвращает потери костной массы как у здоровых женщин, сохраняя МПК, так и при остеопении, повышая плотность костной ткани. Эффект ЗГТ коррелирует с длительностью терапии и дозами эстрогенов	A
3.	Эффективность ЗГТ повышается при присоединении препаратов кальция (от 800 до 1200 мг) и витамина D (от 400 до 800 МЕ), а также физической нагрузки	A, B
4.	Длительное применение ЗГТ снижает риск переломов различной локализации	A
5.	Форма применения эстрогенов и тип прогестагена принципиального значения для костного обмена не имеют	B
6.	ЗГТ не обладает защитным действием на сердечно-сосудистую систему для женщин, уже имеющих заболевания этой сферы	B
7.	Длительное применение ЗГТ (более 3 лет) увеличивает риск тромбозов, инсульта, инфаркта, рака молочной железы	B
8.	ЗГТ эффективна в профилактике и недостаточна в лечении остеопороза	B, D

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Вопрос о назначении и длительности ЗГТ решается индивидуально для каждой пациентки в зависимости от противопоказаний и возможного риска осложнений	D
2.	ЗГТ предпочтительно назначать пациенткам, имеющим климактерический синдром	D

СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ (СМЭР)

Заключение

		Уровень доказательности
1.	Ралоксифен эффективен для предотвращения переломов тел позвонков у женщин с постменопаузальным остеопорозом	A

		Уровень доказательности
2.	Ралоксифен повышает МПК в позвонках и проксимальных отделах бедренной кости	A
3.	К настоящему времени не доказана эффективность ралоксифена в профилактике внепозвоночных переломов	B
4.	Ралоксифен снижает частоту возникновения эстрогензависимого инвазивного рака молочной железы у женщин с постменопаузальным остеопорозом	A
5.	Ралоксифен не увеличивает риск возникновения гиперплазии или рака эндометрия	A
6.	Ралоксифен увеличивает риск венозных тромбоэмболий	A
7.	Ралоксифен не снижает уровень приливов жара в менопаузе, а даже может их увеличивать	A
8.	Комбинация ралоксифена и алендроната у женщин в постменопаузе в большей степени, чем монотерапия, увеличивает МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, однако нет данных о снижении риска переломов	B
9.	Сочетание ралоксифена и монофторфосфата оказывает достоверно больший положительный эффект на МПК, на параметры костеобразования и резорбции в сравнении с эффектом одного монофторфосфата	B

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Ралоксифен является препаратом первой линии для профилактики остеопороза	A
2.	Ралоксифен является препаратом второй линии для лечения постменопаузального остеопороза	A

ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН

Заключение

		Уровень доказательности
1.	Терипаратид увеличивает МПК позвоночника и проксимальных отделов бедренной кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом	A
2.	Терипаратид достоверно уменьшает риск переломов тел позвонков и внепозвоночных переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом	A

		Уровень доказательности
3.	Терипаратид увеличивает минеральную плотность костной ткани (МПКТ) позвоночника и бедренной кости у мужчин с остеопорозом и снижает риск развития переломов тел позвонков	A
4.	Терипаратид увеличивает МПКТ позвоночника и бедренной кости у женщин в постменопаузе, находящихся на длительной терапии глюкокортикоидами	B
5.	Использование бисфосфонатов (алендроната) после лечения терипаратидом (последовательная схема терапии) приводит к достоверному дальнейшему увеличению МПКТ у женщин в постменопаузе	B
6.	Комбинированное лечение терипаратидом и алендронатом менее эффективно, чем использование только терипаратида как у женщин в постменопаузе, так и у мужчин	B
7.	Применение терипаратида после лечения алендронатом эффективно лишь при большой длительности лечения. Лечение терипаратидом после терапии ралоксифеном позволяет достичь более быстрого увеличения МПКТ по сравнению с пациентами, получавшими предварительно алендронат	B

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Терипаратид — препарат первой линии для лечения тяжёлых форм остеопороза у женщин в постменопаузе, а также при неэффективности или плохой переносимости бисфосфонатов и других препаратов для лечения остеопороза	A
2.	Терипаратид показан для лечения остеопороза у мужчин, особенно старше 70 лет	A

СОЛИ ФТОРА

Заключение

		Уровень доказательности
1.	При постменопаузальном остеопорозе терапия солями фтора повышает МПК позвоночника, оказывая дозозависимый эффект	A
2.	Фторид натрия в дозе 75 мг/сут (30 мг элементарного фтора в сутки) не влияет на частоту переломов позвоночника при постменопаузальном остеопорозе	A

		Уровень доказательности
3.	Применение солей фтора в дозе 20 мг элементарного фтора снижает риск позвоночных переломов у больных постменопаузальным остеопорозом	B
4.	При постменопаузальном остеопорозе для достижения более высокого прироста МПК эффективно сочетание низких доз монофторфосфата (20 мг элементарного фтора) с ЗГТ	B
5.	Низкие дозы монофторфосфата (15 мг элементарного фтора) в циклическом режиме повышают МПК и снижают риск переломов позвонков при остеопорозе у мужчин	C
6.	При глюкокортикоидном остеопорозе терапия солями фтора способствует повышению МПК позвоночника	B

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Соли фтора в дозе 30 мг элементарного фтора в сутки не следует использовать для терапии постменопаузального остеопороза	A
2.	Соли фтора в дозе 20 мг элементарного фтора в сутки могут применяться при установленном постменопаузальном остеопорозе как препараты третьей линии	B
3.	Назначение препаратов фтора целесообразно в комбинации с препаратами кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут)	D
4.	Соли фтора не рекомендуются для лечения остеопороза у женщин в пременопаузе	D

КАЛЬЦИЙ И ВИТАМИН D

Заключение

		Уровень доказательности
1.	Адекватное употребление кальция и витамина D, содержащихся в пищевых продуктах или лекарственных препаратах, — важная составная часть профилактики и лечения остеопороза	A
2.	Комбинированный приём кальция и витамина D снижает частоту переломов, включая перелом шейки бедра, у пожилых женщин с высоким риском развития этого перелома, живущих в доме престарелых, а также у независимо живущих мужчин и женщин 65 лет и более	A

		Уровень доказательности
3.	Длительный приём кальция уменьшает скорость потери костной ткани в различных участках скелета	B
4.	Дефицит витамина D широко распространён среди различных групп пожилых людей	C
5.	Наиболее эффективно применение солей кальция и витамина D у лиц с дефицитом витамина D	C
6.	Содержание кальция в диете более 1000 мг/сут уменьшает риск камнеобразования в почках у молодых женщин, женщин в постменопаузе, мужчин до 60 лет	B
7.	Низкое потребление пищевого кальция (менее 700 мг/сут) является фактором риска развития камней в почках.	C
8.	У женщин дополнительный приём кальция увеличивает риск образования камней в почках при приёме его отдельно от пищи	B
9.	Добавки кальция у мужчин не ассоциируются с риском развития камней в почках	B

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Препараты кальция и витамина D должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения остеопороза	A
2.	В настоящее время нет достаточных оснований для рекомендации комбинированного приёма кальция и витамина D в качестве монотерапии при лечении остеопороза, за исключением мужчин и женщин старше 65 лет, у которых имеются факторы риска гиповитаминоза D	B
3.	Суточная доза элементарного кальция для пациентов с установленным диагнозом остеопороза, а также для принимающих глюкокортикоиды, и для людей в возрасте старше 65 лет должна быть 1000–1500 мг	D
4.	Использование витамина D ₃ более эффективно, чем витамина D ₂	B
5.	При отсутствии гиперкальциемии препараты кальция и витамина D могут назначаться на неопределённо длительный срок	D
6.	Для уменьшения риска развития побочных эффектов препараты кальция следует принимать после или во время еды, при этом однократно принятая доза не должна превышать 600 мг элементарного кальция	D
7.	Среди различных солей кальция рекомендуются препараты, содержащие карбонат, цитрат или трифосфат кальция	

		Уровень доказательности
8.	Приём глюконата кальция в качестве донатора кальция нецелесообразен Жители России старше 65 лет, проживающие севернее 40°С-широты, в весенние и зимние месяцы должны получать 400–800 МЕ витамина D ₃ в день. Доза должна быть выше, когда пациент не выходит из дома	D C
9.	Лицам с мочекаменной болезнью лечение препаратами кальция необходимо проводить с осторожностью	D

АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ВИТАМИНА D

Заключение

		Уровень доказательности
1.	Активные метаболиты витамина D способны замедлять скорость костных потерь при первичном и глюкокортикоидном остеопорозе	B
2.	Активные метаболиты витамина D уменьшают частоту переломов позвонков и внепозвоночных переломов, кроме перелома шейки бедра, у лиц с первичным остеопорозом	A
3.	Активные метаболиты витамина D уменьшают частоту переломов позвонков у лиц с глюкокортикоидным остеопорозом	A
4.	Активные метаболиты витамина D уменьшают частоту внепозвоночных переломов, кроме перелома шейки бедра, у лиц с глюкокортикоидным остеопорозом	B
5.	Альфакальцидол более эффективен по сравнению с нативным витамином D в снижении риска переломов при глюкокортикоидном остеопорозе	B

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) могут применяться при лечении первичного остеопороза, в том числе в составе комбинированной терапии	A
2.	Активные метаболиты витамина D совместно с кальцием могут использоваться для лечения глюкокортикоидного остеопороза	B

		Уровень доказательности
3.	Длительное использование активных метаболитов витамина D требует контроля кальция крови и осторожности у пациентов с аритмией	D

ОССЕИН-ГИДРОКСИАПАТИТНЫЙ КОМПЛЕКС

Заключение

	Уровень доказательности
Использование оссеин-гидроксиапатитного комплекса с кальцием у женщин в постменопаузе более эффективно в отношении поддержания и увеличения МПК по сравнению с карбонатом кальция и трифосфатом кальция	B
Комбинация оссеин-гидроксиапатитного комплекса с эстрадиолом более эффективна в отношении повышения МПК у женщин в постменопаузе, чем любой из этих препаратов в отдельности	B
У беременных женщин с риском развития остеопороза оссеин-гидроксиапатитный комплекс является безопасной и эффективной терапией, направленной на поддержание МПК	C
Доказательств влияния оссеин-гидроксиапатитного комплекса на частоту переломов нет	D

Рекомендации

	Уровень доказательности
Оссеин-гидроксиапатитный комплекс у женщин в постменопаузе может быть альтернативой монотерапии препаратами кальция	B
В связи с хорошей переносимостью оссеин-гидроксиапатитный комплекс может использоваться у беременных женщин с риском развития остеопороза	C
Оссеин-гидроксиапатитный комплекс не является средством лечения остеопороза	D

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Заключение

		Уровень доказательности
1.	Низкий индекс массы тела ($< 20 \text{ кг/м}^2$) является независимым фактором риска остеопороза и переломов	B

		Уровень доказательности
2.	Низкая абсорбция кальция в кишечнике и низкое содержание кальция в пище приводят к повышенному риску переломов	D
3.	Повышение уровня потребления белка у лиц с недостаточным содержанием его в диете снижает риск переломов бедра у мужчин и женщин	C
4.	Потребление достаточного количества белка является предиктором высокой МПК в позвоночнике, предплечье и всего тела у женщин	A
5.	Большое потребление кофеина (более 4 чашек в день) может ассоциироваться с переломами у мужчин и женщин	B
6.	Избыточное употребление натрия с пищей приводит к снижению МПК у взрослых мужчин и женщин	C
7.	Регулярные физические упражнения способствуют снижению возрастной скорости потери МПК и предупреждают переломы	D

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Оценку факторов риска остеопороза необходимо проводить при клиническом обследовании всех лиц 50 лет и старше, а также пациентов с заболеваниями и состояниями, которые могут привести к снижению костной массы	D
2.	Первичная профилактика остеопороза должна включать консультирование по вопросам питания, физической активности, отказа от вредных привычек	D
3.	Женщине или мужчине с низким индексом массы тела необходимо рекомендовать нормализовать вес	B
4.	Каждому пациенту, имеющему факторы риска остеопороза, необходимо произвести оценку количества кальция, поступающего с пищей, и в случае недостатка рекомендовать изменения в диете, при невозможности — назначить препараты кальция	D
5.	Для профилактики остеопороза необходимо адекватное потребление кальция и витамина D с продуктами питания	B
6.	У пожилых людей для профилактики остеопороза пища должна содержать достаточное количество белков	B
7.	Для снижения риска остеопороза лицам обоих полов необходимо ограничивать употребление кофе	B
8.	Для профилактики снижения МПК необходимо ограничивать потребление натрия с пищей	C

		Уровень доказательности
9.	Женщинам в любом возрасте для профилактики остеопороза следует выполнять физические упражнения, в которые включаются упражнения с нагрузкой весом тела и ходьба	B

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ ПОЗВОНКОВ

Заключение

		Уровень доказательности
1.	При недавно произошедшем переломе позвонка, вызванном остеопорозом, использование анальгетиков, миорелаксантов, ношение корсета ведут к уменьшению боли в спине и более быстрому восстановлению двигательной активности, что позволяет избежать снижения МПК и сохранить подвижность позвоночника	D
2.	Кальцитонин лосося уменьшает боль в спине, вызванную недавними переломами позвонков, и позволяет избежать длительной иммобилизации	B
3.	Некоторые другие средства (тепло, паравертебральные инъекции, акупунктура, ультразвук, электростимуляция) также могут уменьшать боль, но доказательств их эффективности при переломах позвонков нет	D
4.	Мануальная терапия при остеопорозе позвоночника противопоказана в связи с высоким риском переломов позвонков	D
5.	Корсеты могут уменьшить боль благодаря ограничению подвижности поражённого отдела позвоночника и тем самым способствовать более раннему восстановлению физической активности. Длительное ношение корсета может привести к слабости мышц спины и, как следствие, к плохим отдалённым результатам	D
6.	Опорные устройства позволяют пациентам, испытывающим боль при ходьбе, передвигаться с меньшей болью и предотвратить новые переломы благодаря выпрямлению спины и уменьшению нагрузки на позвоночник	D
7.	Правильно выработанный стереотип движений с сохранением прямой осанки и с исключением сгибания и ротации позвоночника позволяет уменьшить нагрузку на позвоночник и боль, а также снизить риск последующих переломов	D

		Уровень доказательности
8.	Регулярно выполняемые упражнения (включающие силовые упражнения, тренировку равновесия, упражнения на растяжение и ходьбу) уменьшают боль в спине и потребность в анальгетиках, а также позволяют улучшить качество жизни, координацию движений и мышечную силу	B
9.	Хронические боли в спине после переломов позвонков могут быть как из-за переломов, так и из-за изменений в мышечно-связочном аппарате, окружающем позвоночник	D
10.	Пациенты с переломами позвонков часто испытывают депрессию	D

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Основные мероприятия при недавно произошедшем переломе позвонка включают использование анальгетиков, миорелаксантов, ношение корсета, предупреждение и лечение запоров. При условии хорошего обезболивания рекомендовано более раннее восстановление двигательной активности	D
2.	При недавно произошедшем переломе позвонка для уменьшения боли и укорочения срока иммобилизации рекомендовано использование кальцитонина лосося	B
3.	Мануальная терапия пациентам с остеопорозом позвоночника противопоказана	D
4.	Поддержку спины (корсеты) после переломов лучше использовать как временное дополнение к общему комплексу мероприятий для уменьшения боли и для более раннего восстановления физической активности. Длительного ношения корсета следует избегать. Пациентам, испытывающим боль и трудности при ходьбе, могут быть рекомендованы опорные устройства	D
5.	После перелома позвонков важно выработать стереотип движений с сохранением прямой осанки и исключением сгибания и ротации позвоночника	D
6.	Через 3 месяца после перелома позвонков необходимо начать регулярные упражнения, включающие упражнения для укрепления мышц передней брюшной стенки, силовые упражнения для мышц верхних и нижних конечностей, тренировку равновесия и ходьбу	B

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Заключение

		Уровень доказательности
1.	При назначении системных глюкокортикоидов четыре основных фактора — пожилой возраст, предшествующие переломы, низкая МПК и указание на переломы у родственников являются основанием для включения пациента в группу с высоким риском развития остеопороза и переломов, а также для решения вопроса о назначении терапии	A
2.	Назначение системных глюкокортикоидов продолжительностью более 3 месяцев приводит к снижению МПК и значительному повышению риска переломов позвоночника и шейки бедра. При глюкокортикоидном остеопорозе переломы возникают при значениях МПК более высоких, чем при постменопаузальном или сенильном остеопорозе	A
3.	Скорость снижения МПК максимальна в первые месяцы приёма системных глюкокортикоидов. Не существует «безопасной» дозы системных глюкокортикоидов	B
4.	Негативное влияние длительного (3 года) использования ингаляционных глюкокортикоидов на МПК и риск возникновения переломов не доказаны. Не доказана необходимость проведения профилактических и лечебных мероприятий у больных, принимающих ингаляционные глюкокортикоиды	C
5.	Алендронат (5–10 мг/сут) увеличивает МПК позвоночника и шейки бедра у больных, принимающих системные глюкокортикоиды	A
	Алендронат (5–10 мг/сут) снижает риск переломов позвонков у женщин, принимающих системные глюкокортикоиды в постменопаузе	B
6.	Кальцитонин лосося увеличивает МПК в позвоночнике у больных, принимающих системные глюкокортикоиды	A
	Не получено доказательств влияния кальцитонина лосося на МПК шейки бедра и снижение риска переломов позвоночника у больных, принимающих системные глюкокортикоиды	B
7.	Альфакальцидол в дозе 1,0 мкг/сут увеличивает МПК позвоночника и шейки бедра, снижает риск новых переломов, кроме переломов шейки бедра, у больных с ГК остеопорозом	A, B
8.	Фторид натрия повышает МПК, но не предотвращает развитие новых переломов на фоне системной терапии глюкокортикоидами	A

		Уровень доказательности
9.	Паратиреоидный гормон приводит к повышению МПК позвоночника у больных, длительно принимающих системные глюкокортикоиды.	C
10.	Заместительная гормональная терапия приводит к повышению МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, но не снижает риск возникновения переломов у больных с ГК остеопорозом	B
11.	Сочетанный прием кальция и витамина D эффективен для первичной профилактики ГК остеопороза	A

Рекомендации

		Уровень доказательности
1.	Приём системных глюкокортикоидов в дозе 7,5 мг/сут и более продолжительностью свыше 3 месяцев требует назначения профилактических и лечебных мероприятий Приём системных глюкокортикоидов в дозе 2,5–7,5 мг/сут более 3 месяцев требует наблюдения и обследования для решения вопроса о необходимости проведения профилактических и лечебных мероприятий (оценка факторов риска, рентгеноморфометрия позвоночника, денситометрия)	A B
2.	Больным, принимающим системные глюкокортикоиды в возрасте 65 лет и старше, а также пациентам, имеющим переломы в анамнезе, измерение МПК не обязательно для назначения лечения, но желательно для мониторинга терапии	A
3.	Отклонение от пика костной массы на 1,5 стандартного отклонения и менее у пациентов, принимающих системные ГК, является основанием для назначения лечения	B
4.	Для предупреждения потери МПК необходимо: снижение и использование минимальных доз системных глюкокортикоидов, при возможности отмена препарата или использование других форм введения (ингаляционного, наружного применения и т.д.)	C
5.	При приёме системных ГК рекомендуются сбалансированная диета с достаточным потреблением кальция, адекватная физическая нагрузка, исключение курения и алкоголя. Необходимы оценка риска падений и соблюдение рекомендаций по профилактике падений лицам, которые им подвержены	C

		Уровень доказательности
6.	Алендронат (5–10 мг/сут) является препаратом первой линии для профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза	A
7.	Кальцитонин лосося рекомендован для лечения глюкокортикоидного остеопороза Кальцитонин лосося рекомендован при выраженном болевом синдроме, связанном с компрессионными переломами позвонков при системной терапии глюкокортикоидами	B
8.	Для лечения глюкокортикоидного остеопороза могут использоваться активные метаболиты витамина D	A
9.	Комбинация кальция и витамина D должна назначаться всем больным, начавшим приём системных глюкокортикоидов. Доза витамина D для взрослых составляет 800 МЕ/сут, а элементарного кальция 1000–1500 мг/сут, включая питание.	A

ЛИТЕРАТУРА

- American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocr. Pract. – 2003. – Vol. 9, N 6. – P. 544–564.*
- American College of Radiology: ACR Appropriateness criteria. Osteoporosis and Bone Mineral Density. www.acr.org (дата последнего посещения 7.03.2004).*
- Best Practice Evidence-Based Guideline: Prevention of hip fracture amongst people aged 65 years and over, June 2003. www.nzgg.org.nz (дата последнего посещения 7.03.2004).*
- Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. – 2002. – Vol. 167, N 10. – Suppl. – P. S1–S34.*
- Guidelines for clinical care. Osteoporosis: Prevention and Treatment / University of Michigan Health System, March, 2002.*
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. – 3rd ed., July 2004. www.icsi.org (дата последнего посещения 11.10.2004).*
- Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of The North American Menopause Society // Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. – 2002. – Vol. 9, N 2. – P. 84–101.*
- National Osteoporosis Foundation: Osteoporosis – Guide to Prevention, Diagnosis and Treatment. January, 2002. http://is.partners.org/handbook/quarkfiles/osteo/Osteo_print.asp (дата последнего посещения 7.03.2004).*
- Nelson H.D., Helfand M., Woolf S.H., Allan J.D. Screening for postmenopausal osteoporosis: a summary of the evidence // AHRQ Publications. – September, 2002.*
- Nelson H.D., Humphrey L.L., LeBlanc E. et al. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force // Ibid. – August, 2002.*
- NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 785–795.*



Рисунок. Алгоритм диагностики остеопороза.

12. *Nursing Best Practice guideline: prevention of falls and fall injuries in the older adult* / Registered Nurses Association of Ontario, January, 2002.

13. *O'Neill S., Shambrook P., Diamond T. et al.* Guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis for general practitioners // *Aust. Fam. Physician.* – 2002. – Vol. 31, N 10. – P. 1–8.

14. *Ontario Guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis / Ontario Program for Optimal Therapeutics*, 2000.

15. *Osteoporosis: Clinical guidelines for prevention and treatment (Update on pharmacological interventions and an algorithm for management)* / Royal College of Physicians and Bone and Tooth Society of Great Britain, January, 2001. www.rcplondon.ac.uk (дата последнего посещения 7.03.2004)

16. *Osteoporosis: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists* // *ACOG Practice Bulletin No. 50.* – 2004. – Vol. 103, N 1. – P. 203–216.

17. *Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update.* American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1496–1503.

18. *Sambrook P.M., Eisman J.A.* Osteoporosis prevention and treatment // *MJA.* – 2000. – Vol. 172. – P. 226–229.

19. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) # 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline*, June 2003. www.sign.ac.uk (дата последнего посещения 11.10.2004).

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

- Артериит
 - гигантоклеточный 212, 217
 - Такаясу 212
- Артрит
 - вирусный 30, 146
 - гнойный 1
 - мутилирующий 93
 - негнойный 4
 - подагрический 112
 - после
 - кишечных инфекций 7
 - урогенитальных инфекций 8
 - постстрептококковый 8, 22
 - псориазический 30, 92
 - реактивный 4, 30, 86
 - ревматоидный 5, 25
 - септический 30

Б

- Болезнь
 - Бехтерева 72
 - Бехчета 3
 - Кавасаки 203
 - Лайма 30, 145
 - ревматическая сердца 17
 - сердца хроническая ревматическая 17
 - Стилла взрослых 4, 27
 - сывороточная 146
 - Шёгрена 3

В

- Васкулит
 - кожный 44
 - системный 3, 202
 - ревматоидный 44
- Волчанка
 - лекарственная 145
 - подострая кожная красная 141

- системная красная 2, 29, 141
- Воспалительная миопатия 192

Г

- Гемохроматоз 31

Л

- Лихорадка
 - ревматическая 4, 30
 - острая 17
 - средиземноморская 31

М

- Миопатия
 - воспалительная 30, 171, 192
 - невоспалительная 171

О

- Остеоартроз 29, 99
- Остеопороз глюкокортикоидный 224

П

- Подагра 30, 112
- Полимиялгия ревматическая 31, 217
- Полихондрит рецидивирующий 3, 31
- Пресклеродермия 169
- Псевдоподагра 5
- Псевдосклеродермия 176

Р

- Ретикулогистиоцитоз 12, 31

С

- Синдром
 - CREST 168
 - HELLP 153

264 ♦ Ревматология ♦ Предметный указатель

PANDAS 22
POEMS 187
RS3PE 26
SAPHO 11
антисинтетазный 194
антифосфолипидный 142, 152
артрит+дерматит 5
Вернера 176
Жакку 2
Каплана 27
Рейтера 86
Ротмунда 176
Стилла 4
Фелти 27, 43, 44
хронической усталости 145

Чердж—Стросс 203, 206, 212
Склеродермия
 без склеродермы 168
 ограниченная 176
 паранеопластическая 176
 системная **168**
 ювенильная 169
Спондилит
 анкилозирующий 30, 72

Ф

Феномен Рейно **186**
Фибромиалгия 31, 145

Научно-практическое издание

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
РЕВМАТОЛОГИЯ**

Под редакцией Е.Л. Насонова

ГПП ОЦ Московский Дом Книги
**Клинические рекоменда
ции Ревматология**
4301012 Цена: 479.00

20123676430101200210

Подписано в печать 11.01.08.
Формат 60×90 1/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 18 п.л. Тираж 2000 экз. Заказ № 44

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а,
тел./факс: (495) 101-39-07, 921-39-07 (с 1 февраля 2008 г.)
e-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»,
105 005, Москва, ул. Ф. Энгельса, д. 46

ISBN 978-5-9704-0698-4



Издание содержит клинические рекомендации по наиболее распространенным ревматическим заболеваниям и синдромам, подготовленные Ассоциацией ревматологов России. Клинические рекомендации включают действия врача по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации.

Соблюдение международной методологии в подготовке данных клинических рекомендаций гарантирует их современность, достоверность, обобщение лучшего мирового опыта и знаний, применимость на практике. Поэтому клинические рекомендации имеют преимущества перед традиционными источниками информации (учебники, монографии, руководства) и позволяют врачу принимать обоснованные клинические решения.

Предназначено практикующим врачам-ревматологам, терапевтам, врачам всех специальностей, студентам старших курсов медицинских вузов.