**Системные заболевания соединительной ткани**

**1. Общие представления**

Системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит-полимиозит относятся к системным заболеваниям соединительной ткани (СЗСТ) - группе нозологически самостоятельных болезней, имеющая определенное сходство этиологии, патогенеза, клинических проявлений. Их лечение проводится сходными препаратами.

Общим моментом в этиологии всех СЗСТ является латентная инфекция различными вирусами. С учетом тканевой тропности вирусов, генетической предрасположенности больного, выражающейся в носительстве вполне определенных антигенов гистосовместимости HLA, могут развиваться различные заболевания из рассматриваемой группы.

Пусковые или «триггерные» механизмы включения патогенетических процессов СЗСТ неспецифические. Чаще всего это переохлаждение, физические воздействия (вибрация), вакцинация, интеркурентная вирусная инфекция.

Возникающий под влиянием пускового фактора всплеск иммуннореактивности в организме предрасположенного больного оказывается не способным самостоятельно угаснуть. В результате антигенной мимикрии пораженных вирусом клеток формируется порочный круг самоподдерживающегося воспалительного процесса, ведущего к деградации всей системы специализированных тканевых структур в организме больного до уровня богатой коллагеном фиброзной соединительной ткани. Отсюда и старое название этой группы болезней - коллагенозы.

Для всех СЗСТ характерно поражение эпителиальных структур - кожи, слизистых, эпителиальных желез внешней секреции. Поэтому одним из типичных клинических проявлений этой группы болезней является сухой синдром Шегрена.

Обязательно в той или иной мере вовлекаются мышцы, серозные и синовиальные оболочки, что проявляется миалгиями, артралгиями, полисерозитом.

Системному поражению органов и тканей при СЗСТ способствует обязательное формирование при всех болезнях этой группы вторичного иммуннокомплексного васкулита средних и мелких сосудов, включая микроскопические, участвующие в микроциркуляции.

Типичным проявлением иммуннокомплексного васкулита является ангиоспастический синдром Рейно, обязательный компонент клинической картины всех заболеваний из рассматриваемой группы.

На теснейшую связь между собой всех СЗСТ указывают клинические случаи с убедительными признаками сразу нескольких заболеваний из этой группы, например, системной красной волчанки, системной склеродермии, дерматомиозита-полимиозита. В таких случаях речь может идти о смешанном диффузном заболевании соединительной ткани - синдроме Шарпа.

**. Системная красная волчанка**

соединительный заболевание волчанка полимиозит

**Определение**

Системная красная волчанка (СКВ) - диффузное заболевание соединительной ткани с образованием аутоантител к структурным элементам тканей, компонентам клеточных ядер, циркуляцией в крови иммунных комплексов конъюгированных с активным комплементом, способных вызывать прямое иммунное и иммуннокомплексное повреждение клеточных структур, сосудов, нарушения функции внутренних органов.

**Этиология**

Заболевание чаще встречается у лиц с HLA DR2 и DR3, в семьях с наследуемым дефицитом отдельных компонентов комплемента. Этиологическую роль может играть инфекция РНК-содержащими ретровирусами из группы «медленных». Запустить патогенетический механизм СКВ могут интенсивная солнечная инсоляция, лекарственные, токсические, неспецифические инфекционные воздействия, беременность. К заболеванию склонны женщины в возрасте 15-35 лет.

**Патогенез**

Генетический дефект и / или видоизменение «медленными» ретровирусами генетической базы иммунной системы обусловливает дисрегуляцию иммунного ответа на некоторые внешние воздействия. Возникает перекрестная иммунореактивность с перемещением в разряд антигенов нормальных тканевых и внутриклеточных структур.

Формируется широкий спектр аутоантител, обладающих агрессивностью к собственным тканям. В том числе аутоантитела против нативной ДНК, полипептидов коротких ядерных РНК (анти-Sm), полипептидов рибонуклеопротеидов (анти-RNP), РНК-полимеразы (анти-Ro), протеина в составе РНК (анти-La), кардиолипина (антифосфолипидные антитела), гистонов, нейронов, клеток крови - лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и др.

В крови появляются иммунные комплексы, способные объединяться с комплементом и активировать его. В первую очередь это комплексы IgM с нативной ДНК. Коньюгаты иммунных комплексов с активным комплементом фиксируются на стенке сосудов, в тканях внутренних органов. Система микрофагов состоит в основном из нейтрофилов, которые в процессе разрушения иммунных комплексов высвобождают из своей цитоплазмы большое количество протеаз, выделяют атомарный кислород. Вместе с протеазами активного комплемента эти субстанции повреждают ткани, сосуды. Одновременно через С3-компонент комплемента включаются процессы фибриногенеза с последующим синтезом коллагена.

Иммунная атака на лимфоциты аутоантителами, реагирующими с комплексом ДНК-гистон и активным комплементом завершается разрушением лимфоцитов, а их ядра фагоцитируется нейтрофилами. Нейтрофилы, содержащие в цитоплазме поглощенный ядерный материал лимфоцитов, возможно и других клеток, называются LE-клетками. Это классический маркер системной красной волчанки.

**Клиническая картина**

Клиническое течение СКВ может быть острым, подострым, хроническим.

При остром течении, характерном для наиболее молодых больных, внезапно повышается температура до 380С и выше, возникают боли в суставах, появляются характерные для СКВ изменения кожи, серозных оболочек, васкулит. Быстро формируются сочетанные поражения внутренних органов - легких, почек, нервной системы и др. Без лечения через 1-2 года эти изменения становятся не совместимыми с жизнью.

При подостром варианте, наиболее типичном для СКВ, заболевание начинается с постепенного ухудшения общего самочувствия, снижения трудоспособности. Появляются боли в суставах. Возникают кожные изменения, другие типичные проявления СКВ. Болезнь протекает волнообразно с периодами обострения и ремиссии. Несовместимые с жизнью полиорганные нарушения возникают не ранее чем через 2-4 года.

При хроническом течении момент начала СКВ трудно установить. Заболевание долгое время остается не распознанным, так как проявляется симптомами одного из многочисленных синдромов, характерных для этого заболевания. Клиническими масками хронической СКВ могут являться локальная дискоидная волчанка, доброкачественный полиартрит неясной этиологии, полисерозит неясной этиологии, ангиоспастический синдром Рейно, тромбоцитопенический синдром Верльгофа, сухой синдром Шегрена и др. При этом варианте болезни клиническая картина, типичная для СКВ, появляется не ранее чем через 5-10 лет.

Развернутая фаза СКВ характеризуется множественными симптомами поражения различных тканевых структур, сосудов, внутренних органов. Минимальные типичные отклонения характеризуются триадой: дерматит, полисерозит, артрит.

Существует не менее 28 вариантов поражения кожи при СКВ. Ниже приведен ряд наиболее часто встречающихся патологических изменений кожи и ее придатков, слизистых оболочек.

· Эритематозный дерматит лица. На щеках и спинке носа формируется стойкая эритема, напоминающая своей формой бабочку.

· Дискоидное поражение. На лице, туловище, конечностях возникают приподнятые округлые очаги, похожие на монеты, с гиперемированными краями, депигментацией и атрофическими изменениями в центре.

· Нодулярное (узловатое) поражение кожи.

· Фотосенсибилизация - патологическая гиперчувствительность кожи к солнечной инсоляции.

· Алопеция - генерализованное или очаговое облысение.

· Васкулит сосудов кожи в виде крапивницы, капиллярита (мелкоточечная геморрагическая сыпь на подушечках пальцев рук, на ладонях, ногтевых ложе), изъязвлений в местах микроинфарктов кожи. На лице может возникать сосудистая «бабочка» - пульсирующее покраснение переносицы и щек с цианотичным оттенком.

· Эрозии на слизистых оболочках, хейлит (стойкое утолщение губ с образованием в их толще мелких гранулем).

Волчаночный полисерозит включает в себя поражение плевры, перикарда, иногда брюшины.

Поражение суставов при СКВ ограничивается артралгиями, симметричным неэрозивным артритом без деформации, анкилозов. Для волчаночного артрита характерны симметричные поражения мелких суставов кисти, коленных суставов, выраженная утренняя скованность. Может сформироваться синдром Жакку - артропатия со стойкими деформациями суставов за счет поражения сухожилий, связок, но без эрозивного артрита. В связи с васкулитом нередко развиваются асептические некрозы головок бедренной, плечевой, других костей

Сопутствующий СКВ миозит проявляется миалгиями, мышечной слабостью.

Часто поражаются легкие и плевра. Поражение плевры обычно двустороннее. Возможны адгезивный (слипчивый), сухой, экссудативный плевриты. Адгезивный плеврит может не сопровождаться объективной симптоматикой. Сухой плеврит проявляется болями в грудной клетке, шумом трения плевры. Тупость перкуторного звука, ограничение подвижности диафрагмы свидетельствуют о накоплении в плевральных полостях жидкости, обычно в небольшом объеме.

Характерный для СКВ асептический пневмонит проявляется малопродуктивным кашлем, одышкой. Его объективная симптоматика не отличается от пневмонии. Васкулит легочных артерий может вызывать кровохарканье, легочную недостаточность, повышение давления в малом круге с перегрузкой правых отделов сердца. Возможны тромбозы ветвей легочной артерии с формированием инфарктов легких.

Клинические проявления сердечной патологии обусловлены характерным для СКВ панкардитом: перикардитом, миокардитом, эндокардитом, васкулитом коронарных артерий.

Перикардит при СКВ чаше адгезивный (слипчивый) или сухой, может проявляться шумом трения перикарда. Реже возникает экссудативный перикардит с небольшим накоплением жидкости в перикардиальной полости.

Волчаночный миокардит является основной причиной нарушений ритма, проводимости, сердечной недостаточности.

Бородавчатый эндокардит Либмана-Сакса может сопровождаться множественными тромбоэмболиями в сосуды внутренних органов с последующими инфарктами, являться причиной формирования пороков сердца. Обычно возникают недостаточность клапанов устья аорты, недостаточность митрального клапана. Стенозы клапанных отверстий формируются редко.

Волчаночный васкулит коронарных артерий вызывает ишемические повреждения сердечной мышцы вплоть до инфаркта миокарда.

Спектр возможных изменений в почках очень широкий. Очаговый нефрит может протекать бессимптомно или с минимальными изменениями мочевого осадка (микрогематурия, протеинурия, цилиндрурия). Диффузные формы люпус-нефрита могут стать причиной нефротического синдрома с отеками, гипопротеинемией, протеинурией, гиперхолестеринемией. Нередко поражение почек протекает со злокачественной артериальной гипертензией. В большинстве случаев диффузного волчаночного нефрита возникает и быстро декомпенсирует почечная недостаточность.

Волчаночный гепатит отличается доброкачественностью, проявляется умеренной гепатомегалией, умеренными нарушениями функции печени. Он никогда не приводит к печеночной недостаточности, циррозу печени.

Боли в животе, иногда весьма интенсивные, напряжение мышц передней брюшной стенки (волчаночный абдоминальный криз) обычно связаны с васкулитом брыжеечных сосудов.

У большинства больных возникают очаговые и диффузные изменения в ЦНС, обусловленные васкулитом, тромбозами мозговых сосудов, непосредственным иммунным повреждением нервных клеток. Типичны головные боли, депрессия, возможны психозы, эпилептиформные припадки, полинейропатии, нарушения двигательных функций.

При СКВ увеличиваются периферические лимфоузлы, появляется спленомегалия не связанная с нарушениями портальной гемодинамики.

Больные СКВ анемичны. Часто возникает гипохромная анемия, относящаяся к группе железоперераспределительных. При иммуннокомплексных заболеваниях, к которым относится и СКВ, макрофаги интенсивно реагируют с гемосидериновыми тельцами, являющимися депо железа, удаляя (перераспределяя) их из костного мозга. Появляется дефицит железа для кроветворения при сохранении общего содержания этого элемента в организме в пределах нормы.

Гемолитическая анемия у больных СКВ возникает при разрушении эритроцитов в процессе элиминации иммунных комплексов, фиксированных на их мембране, а также в результате гиперреактивности макрофагов увеличенной селезенки (гиперспленизм).

Для СКВ характерны клинические синдромы Рейно, Шегрена, Верльгофа, антифосфолипидный.

Синдром Рейно обусловлен иммуннокомплексным васкулитом. У больных после воздействия холодом или эмоционального стресса возникает острая спастическая ишемия определенных участков тела. Внезапно бледнеют и становятся ледяными пальцы рук кроме большого пальца, реже - пальцы стоп, подбородок, нос, уши. Через короткий промежуток времени бледность сменяется багрово-цианотичной окраской, припуханием кожи в результате постишемического пареза сосудов.

Синдром Шегрена - аутоиммунное поражение слюнных, слезных и других внешнесекреторных желез с развитием сухого стоматита, кератоконьюнктивита, панкреатита, секреторной недостаточности слизистой желудка. У больных может изменяться форма лица в связи с компенсаторной гипертрофией околоушных слюнных желез. Синдром Шегрена часто возникает вместе с синдромом Рейно.

Синдром Верльгофа (симптоматическая тромбоцитопеническая пурпура) при СКВ обусловлен аутоиммунным угнетением процессов тромбоцитообразования, большим потреблением тромбоцитов в процессе аутоиммунных реакций. Характеризуется внутрикожными петехиальными кровоизлияниями - пурпурой. У больных с хроническим вариантом клинического течения СКВ синдром Верльгофа может длительное время быть единственных проявлением этого заболевания. При волчанке нередко даже глубокое падение уровня тромбоцитов в крови не сопровождается геморрагиями. В практике автора этой книги были случаи, когда у больных в начальный период СКВ количество тромбоцитов в периферической крови не поднималось выше 8-12 на 1000 лейкоцитов при отсутствии кровоточивости, тогда как уровень ниже которого обычно начинается тромбоцитопеническая пурпура - 50 на 1000.

Антифосфолипидный синдром формируется в связи с возникновением аутоантител к фосфолипидам, кардиолипину. Антифосфолипидные антитела называют волчаночным антикоагулянтом. Они отрицательно воздействуют на некоторые этапы свертываемости крови, увеличивая показатели тромбоопластинового времени. Парадоксально, но присутствие в крови волчаночного антикоагулянта характеризуется склонностью к тромбозам а не к кровотечениям. Рассматриваемый синдром обычно проявляется тромбозами глубоких вен нижних конечностей. Сетчатое livedo - древовидный сосудистый рисунок на коже нижних конечностей, также может формироваться в результате тромбозов мелких вен голеней. У больных СКВ антифосфолипидный синдром являться одной из главных причин тромбоза мозговых, легочных сосудов, печеночных вен. Часто сочетается с синдромом Рейно.

**Диагностика**

Общий анализ крови: уменьшение количества эритроцитов, гемоглобина, в некоторых случаях одновременно с уменьшением значений цветного показателя (ЦП). В некоторых случаях выявляется ретикулоцитоз - свидетельство гемолитической анемии. Лейкопения, нередко выраженная. Тромбоцитопения, часто глубокая. Увеличенная СОЭ.

Общий анализ мочи: гематурия, протеинурия, цилиндрурия.

Биохимический анализ крови: увеличение содержания фибриногена, альфа-2- и гамма-глобулинов, общего и непрямого билирубина (при гемолитической анемии). При поражении почек гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, увеличение содержания мочевины, креатинина.

Иммунологическое исследование позволяет получить положительные результаты ряда достаточно специфичных для СКВ реакций.

· LE-клетки - нейтрофилы, содержащие в цитоплазме ядро фагоцитированного лимфоцита. Диагностическое значение имеет выявление более пяти LE-клеток на тысячу лейкоцитов.

· Повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

· Антитела к Sm-антигену - полипептидам коротких ядерных РНК.

· Антинуклеарный фактор - комплекс антинуклеарных аутоантител, специфичных к различным компонентом клеточного ядра.

· Антитела к нативной ДНК.

· Феномен розетки - выявление групп лейкоцитов, окружающих свободно лежащие клеточные ядра.

· Антифосфолипидные аутоантитела.

· Резко положительная реакция Вассермана (++++) одновременно с положительной реакцией на антифосфолипидные антитела.

· Положительная реакция Кумбса при гемолитической анемии.

· Ревматоидный фактор появляется в умеренных диагностических титрах только при выраженных суставных проявлениях СКВ.

ЭКГ - признаки гипертрофии миокарда левого желудочка при сформировавшихся пороках (недостаточность митрального и / или аортального клапанов), артериальной гипертензии почечного генеза, разнообразные нарушения ритма и проводимости, ишемические нарушения.

Рентгенография легких - выпот в плевральных полостях, очаговая инфильтрация (пневмонит), интерстициальные изменения (легочный васкулит), треугольные тени инфарктов при эмболиях ветвей легочной артерии.

Рентгенография пораженных суставов - умеренно выраженный остеопороз без узурации, анкилозирования.

Ультразвуковое исследование: выпот в плевральных полостях, иногда небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости. Определяется умеренная гепатомегалия, спленомегалия без нарушения портальной гемодинамики. В некоторых случаях определяются признаки тромбоза печеночных вен - синдром Бад-Киари.

Эхокардиография - выпот в полости перикарда, нередко значительный (вплоть до тампонады сердца), дилатация камер сердца, уменьшение фракции выброса левого желудочка, участки гипокинезии стенки левого желудочка ишемического генеза, пороки митрального, аортальных клапанов.

Ультразвуковое исследование почек: диффузное, симметричное увеличение эхогенности паренхимы обоих органов, иногда признаки нефросклероза.

Пункционная биопсия почек - исключается или подтверждается один из морфологических вариантов люпус-нефрита.

Степень активности СКВ определяется исходя из следующих критериев.

· I ст. - минимальная активность. Температура тела нормальная. Небольшое похудение. На коже дискоидные очаги. Артралгии. Адгезивный перикардит. Дистрофия миокарда. Адгезивеный плеврит. Полиневрит. Гемоглобин более 120 г./л. СОЭ 16-20 мм/час. Фибриноген менее 5 г/л. Гамма-глобулины 20-23%. LE-клетки отсутствуют или единичные. Антинуклеарный фактор менее 1:32. Титр антител к ДНК низкий. Уровень ЦИК низкий.

· II ст. - умеренная активность. Лихорадка до 380С. Умеренное похудение. На коже неспецифическая эритема. Подострый полиартрит. Сухой перикардит. Умеренно выраженный миокардит. Сухой плеврит. Диффузный гломерулонефрит смешанного типа с артериальной гипертензией, гематурией, протеинурией. Энцефалоневрит. Гемоглобин 100-110 г./л. СОЭ 30-40 мм/час. Фибриноген 5-6 г./л. Гамма-глобулины 24-25%. LE-клетки 1-4 на 1000 лейкоцитов. Антинуклеарный фактор 1:64. Титр антител к ДНК средний. Уровень ЦИК средний.

· III ст. - максимальная активность. Лихорадка выше 380С. Выраженное похудение. Поражение кожи в виде волчаночной эритемы, «бабочка» на лице, капиллярит. Острый или подострый полиартрит. Выпотный перикардит. Выраженный миокардит. Волчаночный эндокардит. Выпотный плеврит. Диффузный гломерулонефрит с нефротическим синдромом. Острый энцефалорадикулоневрит. Гемоглобин менее 100 г./л. СОЭ более 45 мм/час. Фибриноген более 6 г/л. Гамма-глобулины 30-35%. LE-клетки более 5 на 1000 лейкоцитов. Антинуклеарный фактор выше 1:128. Титр антител к ДНК высокий. Уровень ЦИК высокий.

***Пересмотренные диагностические критерии СКВ Американской ревматологической ассоциации:***

Диагноз считается достоверным, если имеют место 4 или критериев из перечисленных ниже. При наличии меньшего числа критериев диагноз считается предположительным (не исключается).

*1. Люпоидная «бабочка*»: плоская или приподнятая фиксированная эритема на скулах, имеющая тенденцию к распространению к носогубной зоне.

*2. Дискоидная сыпь:* приподнятые эритематозные бляшки с прилегающими чешуйками, фолликулярными пробками, атрофическими рубцами на старых очагах.

*3. Фотодерматит:* высыпания на коже, появляющиеся в результате действия на кожу солнечного света.

*4. Эрозии и язвы в ротовой полости:* болезненные изъязвления слизистой полости рта или носоглотки.

*5. Артрит:* неэрозивный артрит двух и более периферических суставов, проявляющийся болезненностью, отеком, экссудацией.

*6. Серозиты:* плеврит, проявляющийся плевральными болями, шумом трения плевры или признаками плеврального выпота; перикардит, проявляющийся шумом трения перикарда, внутриперикардиальным выпотом, обнаруженным эхокардиографически.

*7. Поражение почек:* стойкая протеинурия 0,5 г/сутки и более или гематурия, присутствие в моче цилиндров (эритроцитарных, канальцевых, гранулярных, смешанных).

*8. Поражение центральной нервной системы:* судороги - при отсутствии лекарственной или наркотической интоксикации, метаболических нарушений (кетоацидоза, уремии, электролитных нарушений); психоз - при отсутствии приема психотропных лекарств, электролитных нарушений.

*9. Гематологические сдвиги:* лейкопения 4·109/л и менее, зарегистрированная два и более раза; лимфопения 1,5·109/л и менее, зарегистрированная не менее двух раз; тромбоцитопения менее 100·109/л не обусловленная приемом лекарств.

*10. Иммунологические нарушения:* антитела против нативной ДНК в повышенном титре; антитела к гладкой мускулатуре (анти-Sm); антифосфолипидные антитела (повышенный уровень IgG- или IgM - антител к кардиолипину, присутствие в крови волчаночного коагулянта; ложноположительная реакция Вассермана при отсутствии доказательств сифилитической инфекции (по результатам РИТ - реакции иммобилизации трепонем или РИФ - реакции иммунофлуоресцентной идентификации трепонемных антигенов).

*11. Антинуклеарные антитела:* выявление их в повышенном титре при отсутствии приема лекарств, способных вызывать волчаночноподобный синдром.

**Дифференциальный диагноз**

Проводят в первую очередь с люпоидным гепатитом (хроническим аутоиммунным гепатитом с внепенечночными проявлениями), ревматоидным артритом, а также со смешанным системным заболеванием соединительной ткани (синдром Шарпа), хроническим гломерулонефритом, системными васкулитами.

Хронический аутоиммунный гепатит с внепеченочными проявлениями называется еще люпоидным, так как сопровождается множественными поражениями внутренних органов, артралгиями, полисерозитом, васкулитом и др., напоминая СКВ. Однако, в отличие люпоидного гепатита, при СКВ поражение печени доброкачественное. Отсутствуют массивные некрозы гепатоцитов. Волчаночный гепатит не переходит в цирроз печени. В противоположность, при люпоидном гепатите по данным пункционной биопсии имеют место выраженные и тяжелые некротические повреждения паренхимы печени, с последующим переходом в цирроз. В период формирования ремиссии люпоидного гепатита в первую очередь угасают симптомы внепеченочных поражений, но сохраняются хотя бы минимальные признаки воспалительного процесса в печени. При системной красной волчанке все происходит наоборот. Признаки поражения печени угасают в первую очередь.

На начальных этапах заболевания СКВ и ревматоидный артрит имеют практически одинаковые клинические проявления: лихорадка, утренняя скованность, артралгии, симметричный артрит мелких суставов кистей рук. Однако, при ревматоидном артрите поражения суставов более тяжелые. Типичны эрозии суставных поверхностей, пролиферативные процессы с последующим анкилозом пораженного сустава. Для СКВ эрозивный анкилозирующий артрит не характерен. Значительные трудности представляет дифференциальный диагноз СКВ и ревматоидного артрита с системными проявлениями, особенно на начальных этапах болезни. Обычным проявлением СКВ является тяжелый гломерулонефрит, ведущий к почечной недостаточности. При ревматоидном артрите гломерулонефрит возникает редко. В тех случаях, когда не представляется возможным разграничить СКВ и ревматоидный артрит, следует думать синдроме Шарпа - смешанном системном заболевании соединительной ткани, объединяющем в себе признаки СКВ, ревматоидного артрита, системного склероза, полимиозита и др.

**План обследования**

· Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов.

· Общий анализ мочи.

· Проба по Зимницкому.

· Биохимический анализ крови: фибриноген, общий белок и фракции, билирубин, холестерин, мочевина, креатинин.

· Иммунологический анализ: LE-клетки, ЦИК, ревматоидный фактор, антитела к Sm-антигену, антинуклеарный фактор, антитела к нативной ДНК, антифосфолипидные антитела, реакция Вассермана, прямая и непрямая пробы Кумбса.

· Рентгенография легких.

· Рентгенография пораженных суставов.

· ЭКГ.

· УЗИ плевральных, брюшной полостей, печени, селезенки, почек.

· Эхокардиография.

· Биопсия кожно-мышечного лоскута (по показаниям - при необходимости дифференциальной диагностики с другими системными заболеваниями соединительной ткани, доказательстве смешанного заболевания соединительной ткани - синдром Шарпа).

· Биопсия почек (по показаниям - при необходимости проведения дифференциальной диагностики с другими системными заболеваниями почек, хроническим гломерулонефритом).

**Лечение**

Тактика лечения СКВ включает в себя:

· Подавление гиперреактивности иммунных механизмов, иммунного воспаления, иммуннокомплексных поражений.

· Лечение отдельных клинически значимых синдромов.

С целью уменьшения гиперреактивности иммунитета, воспалительных процессов применяются глюкокортикостероиды, иммунодепересанты (цитостатики), аминохинолиновые препараты, эфферентные методы (плазмоферез, гемосорбция).

Основанием для назначения глюкокортикоидных препаратов является убедительное доказательство диагноза СКВ. На начальных этапах болезни с минимальными признаками активности обязательно используют глюкокортикостероидные препараты, но не нестероидные противовоспалительные. В зависимости от течения СКВ, активности иммунновоспалительных процессов применяют различные схемы монотерапии глюкокортикоидами, сочетанного их применения с другими средствами. Начинают лечение с «подавляющей» дозы глюкокортикоидов с постепенным переходом на поддерживающую при угасании активности иммуновоспалительного процесса. Чаще всего для лечения СКВ применяют преднизолон для перорального приема, метилпреднизолон для парентерального введения.

· При хроническом течении СКВ с минимальной активностью иммунного воспаления назначают пероральный прием преднизолона в минимальных поддерживающих дозах - 5-7,5 мг/сутки.

· При остром и подостром клиническом течении с II и III ст. активности СКВ преднизолон назначают в дозе по 1 мг/кг/сутки. Если через 1-2 дня состояние больного не улучшается, дозу увеличивают до 1,2-1,3 мг/кг/сутки. Такое лечение продолжают в течение 3-6 недель. При уменьшении активности иммунновоспалительного процесса дозу начинают снижать сначала на 5 мг в неделю. При достижении уровня в 20-50 мг/сутки темп снижения уменьшают до 2,5 мг в неделю вплоть до достижения минимальной поддерживающей дозы в 5-7,5 мг/сутки.

· При высокоактивной СКВ с тяжелым васкулитом, люпус-нефритом, выраженной анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, волчаночным энцефалорадикулневритом с острыми психическими, двигательными расстройствами на фоне систематического лечения преднизолоном проводят пульс-терапию метилпреднизолоном. В течение трех дней подряд вводят по 1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно в течение 30 минут. Эту процедуру можно повторять ежемесячно в течение 3-6 месяцев. В последующие дни после пульс-терапии больной должен продолжать систематический пероральный прием преднизолона во избежание почечной недостаточности, обусловленной уменьшением клубочковой фильтрации.

Иммунодепресанты (цитостатики) назначаются при СКВ только вместе с глюкокортикостероидными препаратами или на фоне их систематического приема. Иммунодепресанты позволяют усилить противовоспалительный эффект и, одновременно, уменьшить необходимую дозу глюкокортикоидов, снижая, тем самым, побочные эффекты их длительного приема. Применяются циклофосфан, азатиоприн, реже другие цитостатики.

· При высокой активности СКВ, системном васкулите с распространенным язвенно-некротическим поражением кожи, тяжелыми патологическими изменениями в легких, ЦНС, активном люпус-нефрите при невозможности дальнейшего увеличения дозы глюкокортикоидов дополнительно назначается:

o Циклофосфан 1-4 мг/кг/сутки перорально, или:

o Азатиоприн 2,5 мг/кг/сутки внутрь.

· При активном люпус-нефрите:

o Азатиоприн 0,1 1 раз в сутки внутрь и циклофосфан 1000 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца.

· Для повышения эффективности трехдневной пульс-терапии метилпреднизолоном во второй день дополнительно вводят внутривенно 1000 мг циклофосфана.

Аминохинолиновые препараты имеют вспомогательное значение. Они предназначены для длительного применения при невысокой активности воспалительного процесса, хроническом течении СКВ с преимущественным поражением кожи.

· Гидроксихлорохин (плаквенил) 0,2 - 1-2 таблетки в день в течение 6-12 месяцев.

· Хлорохин (делагил) 0,25 - 1-2 таблетки в день в течение 6-12 месяцев.

Для устранения из крови избытка аутоантител, иммунных комплексов, медиаторов воспалительного процесса применяются:

· Плазмоферез - 3-5 процедур с однократным удалением до 1000 мл плазмы.

· Гемосорбция на активированных углях и волоконных сорбентах - 3-5 процедур.

Для лечения тромбоцитопенического синдрома применяют:

· препараты иммуноглобулина по 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней;

· диназол по 10-15 мг/кг/сутки.

При появлении склонности к тромбозам назначают низкомолекулярный гепарин по 5 тыс. ЕД под кожу живота 4 раза в день, антиагреганты - курантил по 150 мг в день.

При необходимости применяют антибиотики широкого спектра действия, анаболические гормоны, мочегонные препараты, ингибиторы АПФ, периферические вазодилятаторы.

Декомпенсация почечной недостаточности требует проведения гемодиализа.

**Прогноз.**

Неблагоприятный. Особенно в случаях с высокоактивным люпус-нефритом, церебральным васкулитом. Относительно благоприятный прозноз у больных с хроническим, малоактивным течением СКВ. В таких случаях адекватное лечение обеспечивает больным продолжительность жизни свыше 10 лет.

**. Системная склеродермия**

**Определение**

Системная склеродермия (СС) или системный склероз - диффузное заболевание соединительной ткани с фиброзно-склеротическими изменениями кожи и внутренних органов, васкулитом мелких сосудов в форме облитерирующего эндартериита.

**МКБ 10:** М 34 - Системный склероз.

М34.0 - Прогрессирующий системный склероз.

М34.1 - Синдром CR(E) ST.

**Этиология.**

Заболеванию предшествует инфекция неизвестным РНК-содержащим вирусом, длительный профессиональный контакт с поливинилхлоридом, работа в условиях интенсивной вибрации. К заболеванию предрасположены лица с антигенами гистосовместимости HLA типа B35 и Cw4. У подавляющего большинства больных СС имеют место хромосомные аберрации - разрывы хроматид, кольцевые хромосомы и др.

**Патогенез**

В результате воздействия на эндотелиальные клетки этиологического фактора, возникает иммуннопатологическая реакция. Т-лимфоциты, сенсибилизированные к антигенам поврежденных эндотелиоцитов, продуцируют лимфокины, стимулирующие макрофагальную систему. В свою очередь монокины стимулированных макрофагов еще в большей степени повреждают эндотелий и одновременно стимулируют функцию фибробластов. Возникает порочный иммунновоспалительный круг. Поврежденные стенки мелких сосудов мышечного типа становятся гиперчувствительными к вазоконстрикторным влияниям. Формируются патогенетические механизмы вазоспастического ишемического синдрома Рейно. Активный фиброгенез в сосудистой стенке ведет к уменьшению просвета и облитерации пораженных сосудов. В результате сходных иммунновоспалительных реакций, нарушения кровообращения в мелких сосудах, возникает интерстициальный отек тканей, стимуляция тканевых фибробластов с последующим необратимым склерозом кожи и внутренних органов. В зависимости от характера иммунных сдвигов формируются различные варианты заболевания. Появление в крови антител к Scl-70 (Scleroderma-70) связано с диффузной формой СС. Антитела к центромерам типичны для CREST-синдрома. Нуклеарные антитела - для склеродермического поражения почек и перекрестного (overlap) синдрома с дерматомиозитом-полимиозитом. Ограниченная и диффузная формы СС патогенетически существенно различаются:

· Ограниченная (лимитированная) форма СС известна как **CREST**-синдром. Его признаками являются кальциноз (**C**alcinosis), синдром Рейно (**R**eynaud), нарушения перистальтики пищевода (**E**sophageal motility disorders), склеродактилия (**S**clerodactilya), телеангиэктазии (**T**eleangiectasia). Характерны патологические изменения главным образом кожи лица и пальцев кистей рук дистальнее пястнофалангового сустава. Это сравнительно доброкачественный вариант заболевания. Повреждения внутренних органов бывают редко и появляются только при длительном течении болезни, и если возникают, то протекают легче, чем при диффузной форме СС.

· Диффузная форма СС (прогрессирующий системный склероз) характеризуется склеротическими изменениями кожи верхних конечностей проксимальнее пястнофаланговых суставов, других участков тела, вплоть до всей его поверхности. Поражения внутренних органов значительно возникают раньше, чем при ограниченной форме. В патологический процесс вовлекается больше органов и тканевых структур. Особенно часто и тяжело поражаются почки и легкие.

**Клиническая картина**

Заболевание может протекать в острой, подострой, хронической формах.

Острая форма диффузной СС характеризуется быстрым, в течение менее одного года развитием всех этапов поражения кожи. Одновременно появляются и достигают своего кульминационного развития поражения внутренних органов, в первую очередь почек, легких. В течение всего периода болезни выявляются максимальные отклонения показателей общего, биохимического анализов крови, демонстрирующих высокую активность патологического процесса.

При подостром течении заболевание разворачивается в относительно медленном темпе, но с присутствием всех типичных для диффузной СС поражений кожи, вазомоторных расстройств, поражений внутренних органов. Отмечаются отклонения лабораторных и биохимических показателей, отражающие умеренную активность патологического процесса.

Хроническое течение СС характеризуется постепенным началом, медленным прогрессированием в течение длительного времени. Чаще всего формируется ограниченная форма болезни - CREST-синдром. Клинически значимых поражений внутренних органов, отклонений лабораторных и биохимических показателей обычно не наблюдается. С течением времени у больных могут появиться симптомы гипертензии малого круга, обусловленной облитерирующим эндартериитом легочной артерии и ее ветвей, признаки фиброза легких.

В типичных случаях СС начинается с патологических изменений кожи. Больные замечают появление у себя болезненного утолщения кожи пальцев обеих кистей (отечная фаза). Затем кожа уплотняется (индуративная фаза). Возникающий в дальнейшем склероз вызывает ее истончение (атрофическая фаза).

Склерозированая кожа становятся гладкой, блестящей, натянутой, очень сухой. Ее нельзя взять в складку, так как она спаяна с подлежащими фасциями, надкостницей, периартикулярными структурами. Исчезает пушковый волос. Деформируются ногти. На истонченной коже рук легко возникают и медленно заживают травматические повреждения, спонтанные изъязвления, гнойнички. Появляются телеангиоэктазии.

Ни с чем нельзя спутать очень характерное для СС поражение кожи лица. Лицо становится амимичным, маскообразным, неестественно блестящим, неравномерно пигментированным, часто с багровыми очагами телеангиоэктазий. Нос заостряется в виде птичьего клюва. Появляется «удивленный» взгляд, так как склеротическое стягивание кожи лба и щек широко раскрывает глазные щели, затрудняет моргание. Ротовая щель сужается. Кожа вокруг рта сжимается с формированием не расправляющихся радиальных складок, напоминая форму «кисета».

При лимитированной форме СС поражения ограничиваются только кожей пальцев рук и лица. При диффузной форме отечные, индуративно-склеротические изменения постепенно распространяется на грудь, спину, ноги, все тело.

Поражение кожи груди и спины создает у больного ощущение корсета, мешающего дыхательным движениям грудной клетки. Тотальный склероз всех кожных покровов формирует картину псевдомумификации больного - феномен «живых мощей».

Одновременно с кожными покровами могут поражаться слизистые оболочки. Больные нередко указывают на появившиеся у них на сухость, отсутствие слюны во рту, рези в глазах, невозможность плакать. Часто эти жалобы свидетельствуют о формировании у больного СС «сухого» синдрома Шегрена.

Вместе с отечно-индуративными изменениями кожи, а в отдельных случаях и до кожных поражений может сформироваться ангиоспастический синдром Рейно. Больных начинают беспокоить приступы внезапнй бледности, онемения пальцев рук, реже ног, кончиков носа, ушей после воздействия холода, на фоне эмоций, и даже без явных причин. Бледность вскоре переходит в яркую гиперемию, умеренную отечность с появлением вначале болей, а затем ощущений пульсирующего жара. Отсутствие синдрома Рейно обычно ассоциируется с формированием у больного тяжелого склеродермического поражения почек

Суставной синдром также относится к ранним проявлениям СС. Он может ограничиваться полиартралгиями без поражения суставов и околосуставных структур. В некоторых случаях это симметричный фиброзирующий склеродермический полиартрит мелких суставов кистей с жалобами на скованность и боли. Для него характерны вначале экссудативные, а затем пролиферативные изменениями как при ревматоидном артрите. Может также сформироваться склеродермический псевдоартрит, характеризующийся ограничениями подвижности суставов, вызванными не поражением суставных поверхностей, а сращениями капсулы сустава и сухожилий мышц с индуративно измененной или склерозированной кожей. Нередко суставной синдром сочетается с остеолизом, укорочением концевых фаланг пальцев - склеродактилией. Могут сформироваться синдром карпального канала с парастезиями среднего и указательного пальцев кисти рук, болями, распространяющимися вверх по предплечью до локтя, сгибательные контрактуры кисти.

Мышечная слабость характерна для диффузной формы СС. Ее причинами являются диффузная мышечная атрофия, невоспалительный мышечный фиброз. В некоторых случаях это проявление воспалительной миопатии, идентичной возникающей у больных с дерматомиозитом-полимиозитом (перекрестный синдром).

Подкожные кальцинаты обнаруживаются главным образом при лимитированной СС (CREST-синдром), и только у небольшого числа больных с диффузной формой заболевания. Кальцинаты чаще располагаются в местах естественной травматизации - кончики пальцев кистей рук, наружная поверхность локтей, колен - синдром Тибьерже-Вайссенбаха.

Нарушения глотания при СС обусловлены нарушениями структуры стенки и моторной функции пищевода. У больных СС гладкая мускулатура нижней трети пищевода замещается коллагеном. Поперечно-полосатая мускулатура верхней трети пищевода обычно не поражается. Возникает стеноз нижних отделов пищевода и компенсаторное расширение верхних. Изменяется структура слизистой пищевода - метаплазия Беретта. Вследствие гастроэзофагального рефлюкса часто возникает эрозивный рефлюкс-эзофагит, развиваются язвы пищевода, постязвенные стриктуры пищеводно-желудочного соустья. Возможны атония и дилятация желудка, двенадцатиперстной кишки. При возникновении диффузного фиброза желудка может нарушаться всасывание железа с формированием сидеропениического синдрома. Нередко развивается атония, дилатация тонкой кишки. Фиброз стенки тонкой кишки проявляется синдромом мальабсорбции. Поражение толстой кишки приводит к дивертикулезу, проявляется запорами.

У больных с лимитированной формой заболевания в виде CREST-синдрома иногда может сформироваться первичный билиарный цирроз печени, первым симптомом которого может быть «беспричинный» зуд кожных покровов.

У больных с диффузной СС поражение легких в виде базального, а затем диффузного пневмофиброза проявляется прогрессирующей легочной недостаточностью. Больные жалуются на постоянную одышку, усиливающуюся при физической активности. Может возникать сухой плеврит с болями в грудной клетке, шумом трения плевры. У больных с лимитированной СС при формировании облитерирующего эндартериита легочной артерии и ее ветвей возникает легочная гипертензия с перегрузкой правых отделов сердца.

Диффузная форма СС иногда осложняется поражением сердца. Миокардит, миокардиальный фиброз, ишемия миокарда обусловленная облитерирующим васкулитом коронарных артерий, фиброз створок митрального клапана с формированием его недостаточности могут стать причиной декомпенсации гемодинамики.

Поражение почек характерно для диффузной формы СС. Патология почек является своеобразной альтернативной синдрома Рейно. Для склеродермической почки характерно поражение сосудов, гломерул, канальцев, интерстициальных тканей. По клиническим проявлениям склеродермическая почка не отличается от гломерулонефрита, протекающего с артериальной гипертензией, мочевым синдромом в виде протеинурии, гематурии. Прогрессирующее снижение клубочковой фильтрации приводит к ХПН. В результате облитерирующего фиброза междольковых артерий в сочетании с каким-либо сосудосуживающим воздействием (переохлаждение, кровопотеря и др.) могут произойти кортикальные некрозы почки с клиникой острой почечной недостаточности - склеродермический почечный криз.

Поражение нервной системы обусловлено облитерирующим васкулитом мозговых артерий. Спастические приступы с вовлечением внутричерепных артерий, как одно из проявлений синдрома Рейно, могут вызывать судорожные припадки, психозы, преходящий гемипарез.

Для диффузной формы СС характерно поражение щитовидной железы в виде аутоиммунного тиреоидита, фиброзной атрофии органа.

**Диагностика**

· Общий анализ крови: может быть нормальным. Иногда признаки умеренной гипохромной анемии, небольшого лейкоцитоза или лейкопении. Бывает увеличенной СОЭ.

· Общий анализ мочи: протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия, лейкоцитурия, при ХПН - снижение удельного веса мочи. Увеличена экскреция оскипролина - признак нарушенного метаболизма коллагена.

· Биохимический анализ крови: может быть нормальным. Активный процесс сопровождается увеличением содержания фибриногена, альфа-2- и гамма-глобулинов, серомукоида, гаптоглобинов, оксипролина.

· Иммунологический анализ: специфические аутоантитела к Scl-70 при диффузной форме СС, аутоантитела к центромерам при лимитированной форме заболевания, нуклеарные антитела при поражении почек, перекрестном синдроме СС-дерматомиозит-полимиозит. У большей части больных выявляется ревматоидный фактор, в отдельных случаях единичные LE-клетки.

· Биопсия кожно-мышечного лоскута: облитерирующий васкулит мелких сосудов, фиброзно-склеротические изменения.

· Пункционная биопсия щитовидной железы: выявление морфологических признаков аутоиммунного тиреоидита, васкулита мелких сосудов, фиброзной артрофии органа.

· Рентгенологическое исследование: кальцинаты в тканях концевых фаланг пальцев, локтевых, коленных суставов; остеолиз дистальных фаланг пальцев кисти; остеопороз, сужение суставной щели, иногда анкилоз пораженных суставов. Грудная клетка - межплевральные спайки, базальный, диффузный, нередко кистозный (ячеистое легкое) пневмофиброз.

· ЭКГ: признаки миокардиодистрофии, ишемии, крупноочагового кардиосклероза с нарушениями проводимости, возбудимости, гипертрофии миокарда левых желудочка и предсердия при сформировавшейся недостаточности митрального клапана.

· Эхокардиография: верификация митрального порока, нарушений сократительной функции миокарда, дилятации камер сердца, могут выявляться признаки перикардита.

· Ультразвуковое исследование: выявление структурных признаков двустороннего диффузного поражения почек, характерного для нефрита, свидетельств аутоиммунного тиреоидита, фиброзной атрофии щитовидной железы, в отдельных случаях признаков билиарного цирроза печени.

Клинические критерии Американской ревматологической ассоциации для распознавания системной склеродермии:

· «Большие» критерии:

o Проксимальная склеродерма - двустороннее, симметричное утолщение, уплотнение, индурация, склероз дермы пальцев, кожи конечностей проксимально от пястно-фаланговых и плюсне-фаланговых суставов, вовлечение в патологический процесс кожных покровов лица, шеи, грудной клетки, живота.

· «Малые» критерии:

o Склеродактилия - индурация, склероз, остеолиз концевых фаланг, деформация пальцев кистей рук;

o Рубцы, дефекты тканей на подушечках пальцев кистей рук;

o Базальный легочный фиброз с двух сторон.

Для диагноза СС у больного должны присутствовать либо «большой», либо, по меньшей мере, два «малых» критерия.

Клинико-лабораторные признаки активности индуративно-склеротического процесса у больных СС:

· 0 ст. - отсутствие активности.

· I ст. - минимальная активность. Умеренные трофические нарушения, артралгии, вазоспастический синдром Рейно, СОЭ до 20 мм/час.

· II ст. - умеренная активность. Артралгии и / или артрит, адгезивный плеврит, симптомы кардиосклероза, СОЭ - 20-35 мм/час.

· III ст. - высокая активность. Лихорадка, полиартрит с эрозивными поражениями, крупноочаговый или диффузный кардиосклероз, недостаточность митрального клапана, склеродермическая почка. СОЭ превышает 35 мм/час.

**Дифференциальный диагноз**

Проводится в первую очередь с очаговой склеродермией, другими диффузными заболеваниями соединительной ткани - ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, дерматомиозитом-полимиозитом.

Различают бляшечную, каплевидную, кольцевидную, линейную формы очаговой (местной) склеродермии. В отличие от лимитированной и диффузной форм СС при очаговой склеродермии в патологический процесс не вовлекаются кожные покровы пальцев рук и лица. Системные проявления возникают редко и только при длительном течении болезни.

Ревматоидный артрит и СС легче разграничить при формировании у больных СС суставного синдрома в виде псевдоартрита с индуративно-склеротическим поражением периартикулярных кожных покровов. Рентгенологически в этих случаях нет серьезных поражений самого сустава. Однако и при СС, и при ревматоидном артрите может возникать симметричный полиартрит мелких суставов кистей рук, с характерной скованностью, тенденцией к анкилозированию. При таких обстоятельствах дифференциации заболеваний в пользу СС помогает выявление симптомов индуративного, а затем склеротического поражения кожи пальцев рук, лица, а при диффузной форме СС - кожи других участков тела. Для СС характерно поражение легких (пневмофиброз), чего не бывает у больных ревматоидным артритом.

Дифференциальная диагностика с системной красной волчанкой основана на выявлении специфических для СС поражений кожных покровов. При волчанке в отличие от СС полиартрит доброкачественный, никогда не приводит к деформациям, анкилозированию суставов. Волчаночный псевдоартрит - синдром Жакку - артропатия со стойкими деформациями суставов за счет поражения сухожилий, связок. Она протекает без эрозивного артрита. Отличается от склеродермического псевдоартрита отсутствием сращения суставной сумки с индуративно измененной или склерозированной кожей над пораженным суставом. Диффузную форму заболевания можно отграничить от системной красной волчанки по присутствию в крови специфичных для СС аутоантител к антигену Scl-70.

Для СС в отличие от дерматомиозита-полимиозита характерны индуративные и склеротические поражения кожи, вторичная умеренно выраженная миопатия. При дерматомиозите-полимиозите в крови выявляются высокие показатели активности креатинфосфокиназы, чего не бывает при классических вариантах СС. Если же имеет место сочетание симптомов СС с признаками дерматомиозита-полимиозита, то следует рассматривать вероятность диагноза перекрестного (overlap) синдрома системного поражения соединительной ткани.

**План обследования**

· Общий анализ крови.

· Общий анализ мочи.

· Содержание оксипролина в моче.

· Биохимический анализ крови: фибриноген, общий белок и фракции, серомукоид, гаптоглобины, оксипролин.

· Иммунологический анализ: аутоантитела к Scl-70, аутоантитела к центромерам, антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, LE-клетки, ЦИК.

· Биопсия кожно-мышечного лоскута.

· Тонкоигольная биопсия щитовидной железы.

· Рентгенологическое исследование кистей рук, пораженных локтевых, коленных суставов.

· Рентгенография грудной клетки.

· ЭКГ.

· Эхокардиография.

· Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, щитовидной железы.

**Лечение**

Тактика лечения подразумевает выполнение следующих воздействий на организм больного:

· Торможение активности облитерирующего эндартериита мелких сосудов, склерозирования кожи, фиброза внутренних органов.

· Симптоматическое лечение болевого (артралгии, миалгии) и других синдромов, нарушенных функций внутренних органов.

Для подавления избыточного коллагенообразования у больных с активным воспалительным процессом, подостром течении СС назначается:

· D-пенициламин (купренил) перорально по 0,125-0,25 в сутки через день. При неэффективности дозировку повышают до 0,3-0,6 в сутки. Если прием D-пенициламина сопровождается появлением кожных высыпаний, его дозу уменьшают и добавляют к лечению преднизолон - 10-15 мг/сутки внутрь. Появление на фоне такого лечения нарастающей протеинурии является основанием для полной отмены D-пенициламина.

Для снижения активности механизмов синтеза коллагена, особенно при неэффективности или возникновении противопоказаний для D-пенициламина, можно применить:

· колхицин - 0,5 мг/сутки (3,5 мг в неделю) с постепенным повышением дозы до 1-1,5 мг/сутки (около 10 мг в неделю). Препарат можно принимать в течение полутора-четырех лет подряд.

При диффузной форме СС с выраженными и тяжелыми системными проявлениями целесообразно применить иммуносупрессивные дозы глюкокортикоидов и цитостатиков.

· преднизолон перорально по 20-30 мг/сутки до достижения клинического эффекта. Затем дозировку препарата медленно уменьшают до поддерживающей - 5-7,5 мг/сутки, которую рекомендуют принимать в течение 1 года.

При отсутствии эффекта, возникновении побочных реакций на прием больших доз глюкокортикоидов, используют цитостатики:

· Азатиоприн перорально 150-200 мг/сутки в сочетании с пероральным приемом 15-20 мг/сутки преднизолона в течение 2-3 месяцев.

При хроническом течении СС с преимущественно кожными проявлениями, минимальной активности фиброзирующего процесса, следует назначать аминохинолиновые препараты:

· Гидроксихлорохин (плаквенил) 0,2 - 1-2 таблетки в день в течение 6-12 месяцев.

· Хлорохин (делагил) 0,25 - 1-2 таблетки в день в течение 6-12 месяцев.

Симптоматические средства предназначены в первую очередь для компенсации вазоспастической реактивности, лечения синдрома Рейно, других сосудистых нарушений. С этой целью применяются блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, антиагреганты:

· Нифедипин - до 100 мг/сутки.

· Верапапил - до 200-240 мг/сутки.

· Каптоприл - до 100-150 мг/сутки.

· Лизиноприл - до 10-20 мг/сутки.

· Курантил - 200-300 мг/сутки.

При суставном синдроме показаны препараты из группы нестероидных противововпалительных средств:

· Диклофенак-натрий (ортофен) 0,025-0,05 - 3 раза в день внутрь.

· Ибупрофен 0,8 - 3-4 раз в день внутрь.

· Напроксен 0,5-0,75 - 2 раза в день внутрь.

· Индометацин 0,025-0,05 - 3 раза в день внутрь.

· Нимесулид 0,1 - 2 раза в день внутрь. Этот препарат селективно действует на ЦОГ-2 и поэтому может применяться у больных с эрозивно-язвенными поражениями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, которым неселективные нестероидные противовоспалительные препараты противопоказаны.

Для местного лечения можно использовать 25-50% раствор димексида в виде аппликаций на пораженные участки кожи на 20-30 минут ежедневно - до 30 аппликаций на курс лечения. Показаны сульфатированные гликозаминогликаны в мазях. Можно применять лидазу путем внутрикожных инъекций, электрофореза, фонофореза в индуративно измененные участки кожи.

**Прогноз**

Определяется патоморфологическим вариантом болезни. При лимитированной форме прогноз достаточно благоприятный. При диффузной форме зависит от развития и декомпенсации поражения почек, легких, сердца. Своевременное и адекватное лечение существенно продляет жизнь больных СС.

**4. Дерматомиозит-полимиозит**

**Определение**

Дерматомиозит (ДМ) или дерматополимиозит - системное воспалительное заболевание с замещением пораженных тканей фиброзными структурами с преимущественным вовлечением в патологический процесс скелетной и гладкой мускулатуры, кожи, мелких сосудов. При отсутствии поражений кожи используют термин «полимиозит» (ПМ).

**МКБ 10:** М33 - Дерматополимиозит.

М33.2 - Полимиозит.

**Этиология**

Этиологическим фактором ДМ-ПМ может быть латентная инфекция пикарновирусами, некоторыми вирусами из группы Коксаки с внедрением возбудителя в геном мышечных клеток. Ассоциация ДМ-ПМ с рядом опухолевых процессов, может свидетельствовать или в пользу вирусной этиологии этих опухолей, или являться демонстрацией антигенной мимикрии опухолевых структур и мышечной ткани. К заболеванию предрасположены лица, обладающие антигенами гистосовместимости HLA типа B8 или DR3.

**Патогенез**

Запуск патогенетических механизмов заболевания у инфицированных и генетически предрасположенных лиц могут осуществить неспецифические воздействия: переохлаждение, избыточная солнечная инсоляция, вакцинации, острые интоксикации и др. Возникает иммунновоспалительная реакция, направленная на разрушение инфицированных вирусом внутриядерных структур в клетках мышечной ткани, кожи, перекрестные реакции с иммунным поражением антигенно родственных клеточных популяций. Включение микрофагальных механизмов элиминации из организма иммунных комплексов вызывает активацию процессов фиброгенеза, сопутствующее системное воспаление мелких сосудов. В связи с гиперреактивностью иммунной системы, направленной на деструкцию внутриядерных позиций вириона, в крови появляются антитела Mi2, Jo1, SRP, аутоантитела к нуклеопротеидам и растворимым ядерным антигенам.

**Клиническая картина**

Заболевание может протекать в острой, подострой и хронической формах.

Острая форма характеризуется внезапным появлением лихорадки с температурой тела до 39-400С. Сразу же возникают боли, слабость в мышцах, артралгии, артрит, кожная эритема. Стремительно развивается генерализованное поражение всей скелетной мускулатуры. Быстро прогрессирует миопатия. За короткий промежуток времени больной становится практически полностью обездвиженным. Возникают тяжелые нарушения глотания, дыхания. Появляются и стремительно декомпенсируют поражения внутренних органов, в первую очередь сердца. Продолжительность жизни при острой форме заболевания не превышает 2-6 месяцев.

Подострое течение характеризуется отсутствием у больного запоминающего начала заболевания. Возникают миалгии, артралгии, постепенно нарастающая мышечная слабость. После солнечных инсоляций формируется характерная эритема на лице, открытых поверхностях грудной клетки. Появляются признаки поражения внутренних органов. Полное развертывание клинической картины заболевания и летальный исход наступают через 1-2 года.

Хроническая форма отличается доброкачественностью, циклическим течением с длительными периодами ремиссии. Это вариант болезни редко приводит к быстрому летальному исходу, ограничиваясь умеренными, нередко локальными атрофическими и склеротическими изменениями мышц, кожных покровов, нерезко выраженной миопатией, компенсированными изменениями внутренних органов.

Мышечная патология является наиболее ярким признаком ДМ-ПМ. Больные отмечают появление у себя прогрессирующей слабости, которая обычно сопровождается миалгиями разной интенсивности. При объективном исследовании пораженные мышцы тестоватые за счет отека, с пониженным тонусом, болезненные. С течением времени объем вовлеченных в патологический процесс мышц уменьшается в результате атрофии и фиброза.

Изменяются в первую очередь проксимальные группы скелетных мышц. Дистальные группы мышц рук и ног вовлекаются позже.

Воспаление и фиброз мышц грудной клетки, диафрагмы нарушает вентиляцию легких, приводя к гипоксемии, повышению давления в легочной артерии.

Поражение поперечно-полосатой мускулатуры глотки и проксимального отрезка пищевода нарушают процессы глотания. Больные легко поперхиваются. Жидкая пища может выливаться через нос. Поражение мышц гортани изменяет голос, который становится неузнаваемо хриплым, с носовым тембровым оттенком.

Глазодвигательные, жевательные, другие мышцы лица обычно не поражаются.

Патологические изменения кожных покровов характерны для ДМ и необязательны для ПМ. Возможны следующие варианты поражения кожи:

· Фотодерматит - повышенная чувствительность к солнечным ожогам открытых поверхностей кожи.

· Периорбитальные отек и эритема кожи лица в форме очков.

· Эритема кожи лица в виде «бабочки» или груди в форме «декольте».

· Признак Готтрона - пурпурно-красная шелушащаяся атрофическая эритема или такие же пятна на коже разгибательной поверхности суставов кистей рук.

· Эритема на коже разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов.

· Покраснение и шелушение кожи ладоней («рука механика»).

· Телеангиоэктазии.

Суставная патология при ДМ-ПМ ограничиваются артралгиями, скованностью, симптомами симметричного неэрозивного артрита мелких суставов кистей рук. Реже такой же артрит возникает в локтевых, плечевых, коленных, голеностопных суставах.

Очаговый кальциноз обычно обнаруживается у молодых больных с ювенильной формой дерматополимиозита. Кальцификаты в виде плотных безболезненных узелков выявляются расположенными внутрикожно, подкожно на фасциальной поверхности и внутри пораженных мышц. Локальные отложения извести чаще возникают в мышцах плечевой, ягодичной областей, на голенях.

При ДМ-ПМ нередко формируется синдром Шегрена с характерными проявлениями в виде ксерофтальмии, ксеростомии с увеличением околоушных слюнных желез.

Иммуннокомплексный васкулит лежит в основе вазоспастического синдрома Рейно часто возникающего при ДМ-ПМ. Характерны жалобы на приступы внезапного «омертвления» рук после воздействия на них холодом, во время эмоциональных реакций, без явных причин. Пальцы кистей рук становятся ледяными, мертвенно бледными. Через небольшой промежуток времени появляются боли в пальцах, кожа на которых становится багрово-красной, отечной.

Поражение сердца является прогностически очень серьезным проявлением ДМ-ПМ. Миокардит, фиброз миокарда могут вызывать различные нарушения ритма, проводимости вплоть до полной А-В блокады. А также явиться причиной формирования вторичной дилятационной кардиомиопатии с быстрой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Для больных с ДМ-ПМ характерны одышка, непродуктивный кашель, диффузный цианоз. В легких выслушиваются рассеянные сухие хрипы, незвучные крепитации. Легочные нарушения обусловлены формированием фиброзирующего альвеолита, базального пневмофиброза. У больных часто возникают пневмонии в связи с нарушениями вентиляции легких, вызванными поражением мышц грудной клетки и диафрагмы, аспирацией пищи в дыхательные пути.

Характерно поражение пищеварительной системы. В первую очередь это дисфагия, вызываемая поражением поперечно-полосатых мышц языка, глотки, верхнего отрезка пищевода, нарушениями секреции слюнных желез (синдром Шегрена). Возникают эрозивно-язвенные поражения дистального отрезка пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, обусловленные васкулитом мелких сосудов. Иногда возникает доброкачественный реактивный гепатит с умеренной гепатомегалией и незначительными нарушениями функции печени. В отдельных случаях появляется гепатоспленомегалия в сочетании с лимфаденопатией.

Патология нервной системы при ДМ-ПМ проявляется полиневритом с нарушениями чувствительности, гиперстезией, гипералгезией, арефлексией.

Поражения почек возникает редко. Только в единичных случаях может иметь место клинически бессимптомная протеинурия.

**Диагностика**

· Общий анализ крови: умеренная гипохромная анемия, умеренный лекйоцитоз, увеличенная СОЭ при активном патологическом процессе.

· Биохимический анализ крови: повышено содержание миоглобина, креатина, мочевой кислоты, фибриногена, серомукоида, гаптоглобинов, альфа-2- и гамма-глобулинов; повышена активность креатинфосфокиназы, аспарагиновой трансаминазы, альдолазы, лактатдегидрогеназы. Положительный тест СРП. У больных в терминальной фазе заболевания с преобладанием фиброза мышечной ткани содержание в крови миоглобина, креатина, активность сывороточных ферментов уменьшаются.

· Общий анализ мочи без отклонений. Очень редко - небольшая протеинурия.

· В моче выявляется повышенное содержание креатина, миоглобин.

· Иммунологический анализ: увеличено содержание ЦИК, иммуноглобулинов IgG и IgM, высокий титр аутоантител к нуклеопротеидам, растворимым ядерным антигенам, антитела Mi2, Jo1, SRP.

· Электромиографическое исследование: нормальная электрическая активность при расслабленных мышцах, низкоамплитудная при произвольных сокращениях; короткие, полифазные потенциалы моторных единиц со спонтанными потенциалами фибрилляции.

· ЭКГ: уменьшение амплитуды QRS-комплекса, диффузные изменения миокарда левого и правого желудочков, политопная экстрасистолия, А-В-блокады различной степени.

· Эхокардиограмма: дилатация камер сердца, уменьшение фракции выброса левого желудочка.

· Ультразвуковое исследование: кальцинаты в мышцах.

· Рентгенография: кальцинаты в мышцах, умеренный диффузный остеопороз костей; признаки фиброзирующего альвеолита, базального пневмофиброза. В тяжелых случаях выявляются пневмонии, нередко аспирационные.

· Биопсия кожно-мышечного лоскута (исследование должно проводиться до начала лечения глюкокортикоидными препаратами): миозит с фрагментацией, утратой поперечной исчерченности миофибрилл; базофилия саркоплазматического ретикулума миоцитов, участки некроза, фиброза; круглоклеточная лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация мышечной ткани.

Клинико-лабораторные критерии активности патологического процесса у больных ДМ-ПМ:

I ст. - минимальная активность. Нормальное содержание лейкоцитов. СОЭ менее 20 мм/час. СРП (+). Гамма-глобулины менее 21%.

II ст. - умеренная активность. Лейкоцитоз до 9х109/л. СОЭ от 21 до 40 мм/час. СРП (++). Гамма-глобулины от 21 до 23%.

III ст. - высокая активность. Лейкоцитоз свыще 10х109/л. СОЭ свыше 40 мм/час. СРП (+++). Гамма-глобулины свыше 23%.

Международные критерии диагностики ДМ-ПМ (Tanimoto et al., 1995).

1. Поражение кожи

1.1. Гелиотропная (вызываемая солнечной инсоляцией) сыпь на лице в виде пурпурно-красной сыпи на веках, периорбитальной эритемы в форме «очков».

1.2. Признак Готтрона - пурпурно-красная шелушащаяся атрофическая эритема или такие же пятна на коже разгибательной поверхности суставов кистей рук.

.3. Эритема на коже разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов.

2. Проксимальная мышечная слабость верхних и нижних конечностей.

3. Миалгии или боли в мышцах при пальпации.

. Повышение активности КФК и / или альдолазы в сыворотке крови.

. Миогенные изменения на электромиограмме: короткие, полифазные потенциалы моторных единиц со спонтанными потенциалами фибрилляции.

. Выявление антител к Jo1 (антитела к гистидил-тРНК-синтетазе).

. Недеструктивный артрит или артралгии.

. Признаки системной воспалительной реакции: температура тела выше 370С, положительный тест на СРП, увеличение СОЭ более 20 мм/час.

. Характерные результаты морфологического исследования препаратов кожно-мышечного лоскута, полученных до начала лечения больного глюкокортикоидами: миозит с потерей поперечной исчерченности, фрагментацией миофибрилл; базофилия саркоплазматического ретикулума миоцитов, очаги некроза, фиброза, регенерации миоцитов; лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация мышечной ткани.

Наличие как минимум одного типа поражения кожи (подпункты 1.1, 1.2, 1.3) и не менее 4-х признаков от 2 до 9 пунктов соответствуют диагнозу ДМ. Наличие 4-х и более признаков от 2 до 9 пунктов свидетельствует в пользу диагноза ПМ.

**Дифференциальный диагноз**

Проводится с системной склеродермией, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, опухолевым поражением, инфекционными и паразитарными заболеваниями.

В отличие от ДМ-ПМ при системной склеродермии редко возникает выраженная, обездвиживающего больного миопатия, отсутствуют морфологические признаки тяжелого воспалительного процесса в мышечных тканях с переходом в фиброз. При ДМ-ПМ не поражается кожа пальцев кистей рук, отсутствует склероз кожи, сращение ее с подлежащими сухожилиями, надкостницей. Не возникает фиброзирующий полиартрит. Вместе с тем, в некоторых случаях не удается дифференцировать между собой ДМ-ПМ и системную склеродермию. В таких случаях приходится ставить диагноз перекрестного (overlap) синдрома диффузного поражения соединительной ткани.

Принципиальные отличия от ревматоидного артрита заключаются в отсутствии у больных ДМ-ПМ рентгенологических признаков эрозивного артрита, характерных объективных симптомов ревматоидной кисти, ревматоидной стопы. При ревматоидном артрите не возникают изменения кожи типичные для ДМ.

В отличие от системной красной волчанки при ДМ-ПМ не бывает тяжелых поражений почек. Отсутствует склонность к возникновению бородавчатого эндокардита с осложнениями в виде множественной тромбоэмболии в сосуды внутренних органов, формирования недостаточности митрального и / или аортального клапанов. Для ДМ-ПМ не характерны полисерозиты. У больных с системной красной волчанкой в крови не определяются специфические для ДМ-ПМ маркеры - антитела Mi2, Jo1, SRP.

Возникновение ДМ-ПМ, особенно у лиц пожилого возраста, всегда должно настораживать по поводу возможного канцерогенеза. Исходя из этих соображений всем больным с ДМ-ПМ необходимо проводить детальный онкологический скрининг внутренних органов.

Для исключения инфекционного процесса, паразитарной инвазии в качестве причины ДМ-ПМ следует тщательно анализировать анамнез больных для установления возможных условий заражения. При подозрении на инфекцию или паразитоз необходимо провести тщательное обследование больного с привлечением инфекционистов.

**План обследования**

· Общий анализ крови.

· Общий анализ мочи.

· Анализ мочи на содержание миоглобина, креатина.

· Биохимический анализ крови: миоглобин, креатин, мочевая кислота, фибриноген, серомукоид, гаптоглобин, общий белок и фракции, СРП, креатинфосфокиназа, аспарагиновая трансаминаза, альдолаза, лактатдегидрогеназа.

· Иммунологический анализ: ЦИК, содержание иммуноглобулинов, антитела к нуклеопротеидам, растворимым ядерным антигенам, антитела Mi2, Jo1, SRP.

· Электромиографическое исследование.

· ЭКГ.

· Эхокардиограмма.

· Ультразвуковое исследование мышц.

· Рентгенография мягких тканей (мышц), пораженных суставов.

· Рентгенография легких.

· Биопсия кожно-мышечного лоскута.

**Лечение**

Задачей лечебных мероприятий у больных ДМ-ПМ является:

· Торможение, или полная ликвидация иммунновоспалительного фиброзирующего процесса в мышцах, коже, мелких сосудах, тканях внутренних органах.

· Симптоматическая коррекция нарушенных функций в организме больного.

Для подавления иммунновоспалительной гиперреактивности используются глюкокортикоидный препараты.

· При остром ДМ-ПМ с высокой активностью назначается пероральный прием преднизолона - 1,5 мг/кг/ сутки.

· Подострое течение с умеренной активностью требует уменьшения дозировки преднизолона до 1 мг/кг/сутки.

· В связи с обострением хронической формы ДМ-ПМ преднизолон дают в дозе 0,5 мг/кг/сутки.

Препарат принимают, разделив указанных выше дозы на три приема в день. Длительность лечения 2-3 месяца. При отсутствии эффекта в течение 4 недель суточную дозу преднизолона увеличивают на 25% ежемесячно, но не превышают уровень в 2 мг/кг/сутки. Появление положительной клинической и лабораторной динамики позволяет начать медленное снижение дозировки до поддерживающего уровня. На первом году болезни этот уровень составляет 30-40 мг/сутки, на втором-третьем году - 10-20 мг/сутки. Следует помнить, что глюкокортикоиды сами могут вызывать миопатию.

Для повышения эффективность терапии, особенно если есть противопоказания к применению глюкокортикоидов, назначают иммунодепрессанты:

Метотрексат - перорально по 7,5 мг в неделю или внутривенно по 0,2 мг/кг в неделю. При отсутствии эффекта дозу постепенно увеличивают на 0,2-0,25 мг в неделю до достижения клинического эффекта, но не превышая уровень в 25 мг в неделю.

Азатиоприн - внутрь по 1 мг/кг/сутки с повышением дозы через 1,5-2 месяца до 1,5 мг/кг/сутки, а при отсутствии клинического эффекта и побочных действии ее постепенно доводят до 2,5 мг/кг/сутки. Достигнув клинического результата дозировку препарата начинают постепенно снижать до уровня, необходимого для поддержки ремиссии.

При остром течении ДМ-ПМ, высокой активности патологического процесса с прогрессирующей дисфагией, миопатией мышц участвующих в дыхании, тяжелом поражении миокарда можно провести пульс терапию большими дозами глюкокортикоидов и иммунодепресантов. В течение трех дней подряд ежедневно вводят внутривенно капельно в течение 30 минут 1000 мг метилпреднизолона, а во второй день еще и 1000 мг циклофосфана. Через месяц этот цикл повторяют.

При хроническом течении ДМ-ПМ без признаков активности патологического процесса показаны аминохинолиновые препараты.

· Плаквенил 0,2 - 1-2 таблетки в день в течение 6-12 месяцев.

· Делагил 0,25 - 1-2 таблетки в день в течение 6-12 месяцев.

При явлениях иммуннокомплексного васкулита, формировании синдрома Рейно показаны повторные сеансы плазмофереза.

Мучительные мышечные, суставные боли являются показанием для применения нестероидных противовоспалительных препаратов.

· Диклофенак-натрий (ортофен) 0,025-0,05 - 3 раза в день внутрь.

· Ибупрофен 0,8 - 3-4 раз в день внутрь.

· Напроксен 0,5-0,75 2 раза в день внутрь.

· Индометацин 0,025-0,05 - 3 раза в день внутрь.

· Нимесулид 0,1 - 2 раза в день внутрь. Этот препарат, обладающий селективным действием на ЦОГ-2, является средством выбора у больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, когда другие противовоспалительные препараты противопоказаны.

**Прогноз**

Прогноз неблагоприятен при опухолевом генезе ДМ-ПМ, а также при остром течении с высокой активности патологического процесса, прогрессирующей дисфагией, миопатией дыхательных мышц, тяжелым поражением миокарда. При хронической форме заболевания прогноз относительно благоприятный.