МКБ-10-Респираторные нарушения при болезнях, классифицирущихв других рубриках.

J99.1-респираторные нарушения при диффузных нарушениях соединительной ткани: дермамиозите (М-33.0-33.1), полимиозите (М-33.2), синдроме сухости (М-35.0), СКВ(М-32.1), склерозе(М-34.8) гранулематозе Вегенера(М-31.3).

# Респираторные нарушения при полиомиозите и дермотомиозите

Дерматомиозит (ДМ) - системное прогрессирующее заболевание с преимущественным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, а также кожи в виде эритемы и отека. У 25-30% больных кожный синдром отсутствует; в этом случае используется термин "полимиозит" (ПМ). Отдельные авторы применяют последний и для обозначения болезни в целом. Реже используется термин "дерматополимиозит" или название болезни по фамилиям описавших ее авторов-болезнь Вагнера, болезнь Вагнера-Унферрихта-Хеппа. Согласно современной международной классификации, ДМ относится к группе системных заболеваний соединительной ткани.

Классификация дерматомиозита (полимиозита) по А. Bohan и Y.Peter:

 Первичный (идиопатический) полимиозит

 Первичный (идиопатический) дерматомиозит

 Дерматомиозит (или полимиозит) в сочетании с неоплазмой

 Детский дерматомиозит (или полимиозит) в сочетании с васкулитом

 Полимиозит или дерматомиозит в сочетании с другими заболеваниями соединительной ткани

Эпидемиология

ДМ (ПМ) чаще поражает женщин; соотношение по полу среди взрослых больных (женщин и мужчин), составляет 2:1 и более.Выделяют два возрастных пика ДМ, один из которых (в возрасте 10-14 лет) отражает ювенильную форму, а второй (в возрасте 45-64 лет) соответствует нарастанию вторичной (паранеопластической) формы заболевания.

Этиология

Этиология болезни недостаточно выяснена. Обсуждается роль инфекции (вирусной, токсоплазмоза), генетических факторов и иммунная теория ДМ (ПМ). Как известно, при ряде вирусных заболеваний (грипп, краснуха и др.) предполагается прямое или опосредованное воздействие вирусов на мышечную ткань, что проявляется клинически (чаще миалгии) и морфологически. При ДМ речь идет о возможности длительной персистенции возбудителя. Прямых доказательств вирусной этиологии ДМ нет, но косвенная аргументация довольно обширна. Можно думать по крайней мере о трех возможных путях воздействия вируса:

 прямое повреждение мышечной ткани,

 через иммунный ответ к вирусным антигенам, экспрессированным на поверхности мышечных волокон,

 антигенная мимикрия, обусловливающая наличие перекрестных антител (аутоантител) с последующим образованием иммунных комплексов и т. д.

Патогенез (что происходит?) во время Дерматомиозита:

Иммунная теория патогенеза ДМ является ведущей и тесно переплетается с генетической и вирусной (инфекционной), доказывается выраженными нарушениями клеточного и гуморального иммунитета, активно участвующими в развитии патологического процесса. При ДМ выявляется широкий спектр антиядерных антител, циркулирующие и фиксирванные иммунные комплексы, повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов, обнаружен дисбаланс популяций Т и В-лимфоцитов крови, цитотоксический эффект лимфоцитов в отношении мышечной ткани и др. Большая частота сочетаний с опухолями, где ДМ обычно выступает как вторая болезнь, с другими аутоиммунными заболеваниями и синдромами, включая тиреоидит Хашимото, синдром Шегрена и др., развитие "вторичного" ДМ (ПМ) при трихинеллезе, после ревакцинации, провоцирующая роль фотосенсибилизации и лекарственной гиперчувствительности подтверждают участие иммунных механизмов в патогенезе болезни.

Несомненна важная роль клеточного иммунитета в развитии ДМ (ПМ), что аргументируется следующими данным:

 лимфоидные инфильтраты в мышцах состоят преимущественно из иммунных лимфоцитов Т-хелперного фенотипа;

 при экспозиции с мышечным антигеном лимфоциты больных ДМ (ПМ) трансформируются и увеличивают продукцию макрофагингибирующего фактора (МИФ);

 лимфоциты при ДМ (ПМ) выявляют высокое цитотоксическое действие к мышечным клеткам по сравнению с контрольными лимфоцитами;

 они высвобождают лимфотоксин, который может нарушать мышечный метаболизм, и особый фактор, который ингибирует ионы кальция, связанные с саркоплазматическим ретикулумом и контрактильной способностью мышц;

 лимфоциты животных с экспериментальным ДМ оказывают цитотоксическое действие на скелетные мышцы.

Следует подчеркнуть, что не все эти реакции специфичны лишь для ДМ; они могут наблюдаться также при вирусных миозитах и некоторых миопатиях, что, однако, не исключает их патогенетического значения. Исследованиями последних лет показано, что периферические мононуклеары при ДМ оказывают повреждающее действие на фибробласты кожи в культуре ткани. Это позволяет предполагать участие клеточных реакций в поражении соединительной ткани при ДМ и патогенезе болезни.

На изменения иммунного ответа при ДМ указывает наличие антиядерных антител (определяемых методом иммунофлюоресценции), преципитирующих антиядерных антител, антимышечных, антимиозиновых, антимиоглобиновых и антицитоскелетных антител, циркулирующих и фиксированных в сосудах иммунных комплексов. В последние годы интерес к этим исследованиям возрос, появились более детальные характеристики выделенных антител, однако и в настоящее время патогенетическая роль их, возможность антител опосредовать аутоиммунный процесс остаются не доказанными. Некоторые из названных выше антител выявляют также в сыворотке крови больных с другими заболеваниями мышц, что позволяет рассматривать их скорее как следствие, а не причину поражения мышц.

Ранее считали, что для ДМ нехарактерно образование антиядерных антител, по крайней мере по сравнению с СКВ, при которой их присутствие расценивается как диагностический признак заболевания. В настоящее время при использовании более чувствительных субстратов, таких как НEр-2 клетки, антиядерные антитела выявляют с большой частотой как при ССД, так и при ДМ. В частности, иммунофлюоресцентный метод позволяет выявить при использовании НEр-2 наличие антинуклеарных антител при СКВ и ССД приблизительно в 100%, а при ДМ (ПМ) в 78%. Обнаружена гетерогенность антител. Наиболее специфическими антителами, согласно исследованиям последних лет, являются антитела к РМ-1, Ku-, Jo-1 и Mi-2-антигенам. . .

РМ-1-антитела, дающие нуклеарную и нуклеолярную флюоресценцию, обнаружены у 60% больных ДМ, чаще при сочетании ДМ и ССД. При дальнейшей очистке РМ-1-антигена частота выявления его при ДМ снизилась до 9-12%; у больных РА и СКВ этот антиген не выявлялся, но обнаружен у 2 из 32 больных (6%) ССД. M. Reichlin и соавт. подтвердили типичность РМ-1-антител при overlap-синдроме (ДМ- ССД) и их относительную редкость при ДМ. Предложено называть этот феномен как "ДМ-ССД-антитела". При исследовании 77 больных ДМ в сочетании с ССД обнаружены также РНП-антитела (29%), SSA-антитела (14%), SSB-антитела (5%), Scl-70-антитела (10%), ДНК-антитела (6%) и Sm-антитела (10%), однако ассоциация РМ-1-антител с другими антителами наблюдалась редко. У больных с наличием Sm-антител наблюдались также признаки СКВ. Таким образом, наличие РМ-1-антител подтверждает существование и характеризует иммунологические особенности перекрестной формы ДМ со склеродермией, которую мы можем выделить и на основании клинических данных.

Анти-Кu-антитела также наблюдаются в основном у больных, имеющих признаки ДМ (ПМ) и ССД: следовательно, нередко обнаруживаются в ассоциации с анти-РМ-1-антителами. Однако Кu-система дифференцируется от РМ-1-антител по иммунодиффузии и другим физическим и химическим свойствам.

Анти-Jo-l-антитела, направленные к ядерному растворимому антигену, рассматриваются как специфические для ДМ. M. С. Hochberg и соавт. обнаружили анти-Jo-l у 23% больных ДМ (ПМ) и ни в одном случае СКВ и ССД. Наиболее часто эти антитела выявляют при ПМ (в 47%), в том числе при overlap-синдроме. Jo-1антитела направлены к гистидил-РНК-трансферсинтетазе и могут, следовательно, представлять иммунный ответ к вирусным агентам, связанным с этим ферментом. Отмечено, что у анти-Jo-l-положительных больных чаще встречается интерстициальное поражение легких и имеется ассоциация с DR-3 и DRW-6-антигенами, характерными для ДМ взрослых.

Можно говорить о наличии подгруппы больных ДМ (ПМ), HLA-, DR3- и Jo-1-положительных, у которых нередко имеется интерстициальное поражение легких. Mi-2-антитела представляют первый вид преципитирующих антител, описанных как специфические для ДМ. Они встречаются примерно у 25% больных ДМ (реже - при отсутствии кожных изменений); при других заболеваниях соединительной ткани не выявлены.

Таким образом, анти Mi2 более характерны для ДМ, а анти Jo-1, напротив, для ПМ, в то время как анти-РМ-1 характеризуют преимущественно сочетание или перекрест ДМ (ПМ) с ССД.

Иммунные комплексы были обнаружены в сосудистой стенке у детей при ДМ с васкулитами, что позволяет предполагать их патогенетическую значимость. Вместе с тем циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) являются одним из характерных лабораторных тестов активности патологического процесса, коррелируют с другими показателями активности и наличием иммунных нарушений. Ретроспективный анализ показал, что ЦИК-положительные больные ДМ (ПМ) нуждались в более высоких дозах преднизолона (в среднем в 2 раза), чем ЦИК-отрицательные. Это указывает на диагностическую (в определении активности) и в какой-то степени прогностическую значимость ЦИК при ДМ (ПМ). Уровень ЦИК может быть использован и для контроля эффективности лечения: при применении адекватных доз кортикостероидов он снижается у большинства больных.

При сравнительном исследовании ЦИК в двух группах: первая с идиопатическим ДМ (ПМ) и вторая - ДМ в сочетании с другими диффузными болезнями соединительной ткани, выявлено, что во второй группе процент обнаружения ЦИК и связывания с Clq несколько выше, чем в первой. В обеих группах увеличение ЦИК коррелировало с более высокими лабораторными показателями активности процесса, но во второй группе чаще обнаруживались положительные аутоиммунные тесты: LE-клетки у 10% больных первой группы и у 38% - во второй, антинуклеарный фактор у 40 и 69%, РФ - у 40 и 85% соответственно.

Патогенетическая роль ЦИК обсуждается в связи с их взаимодействием с Fcрецепторами лимфоцитов, обусловливающим увеличение биосинтеза иммуноглобулинов (и вновь последующее увеличение ЦИК, т.е. порочный круг), и высвобождением лимфокинов, участвующих в развитии воспаления и повреждения мышц.

Отложение иммунных комплексов в тканях (мышцах, коже, сосудах и др.) ведет к развитию иммунокомплексного воспаления.

Все это свидетельствует о несомненном участии и ведущей роли иммунных нарушений в локальном и общем патогенезе ДМ (ПМ).

Примерно у половины больных началу заболевания предшествовали инсоляция, охлаждение, эмоциональный стресс, вакцинация, введение противостолбнячной сыворотки, сенсибилизация эпоксидными смолами, фоторастворителями, лекарствами (пенициллином, сульфаниламидами, аминазином, инсулином, витаминами B1, В6, B12) и др. Такая связь с предшествующими, предрасполагающими или провоцирующими болезнь факторами выявляется чаще при остром начале ДМ.

Клиническая картина дерматомиозита:

заболевания может быть острым, но чаще симптоматика развивается постепенно, характеризуясь преимущественно кожными и мышечными проявлениями: отек и гиперемия в периорбитальной области, на открытых частях тела, миалгии, нарастающая мышечная слабость, иногда артралгии, субфебрильная температура. При остром начале - лихорадка до 38-39°С, резкое ухудшение состояния, более генерализованная и яркая эритема на лице, туловище, конечностях, быстро нарастающая мышечная слабость, вплоть до обездвиженности уже в первый месяц заболевания. Имеются также наблюдения хронического ДМ, когда кожная симптоматика задолго предшествует поражению мышц, которое развивается исподволь и обычно не столь выражено, как при острых и подострых формах его. При ПМ поражение кожи отсутствует, но уже с начала заболевания остро или постепенно развивается характерная мышечная симптоматика. Возможно и очень медленное развитие мышечной слабости (в течение 5-10 лет) как отражение картины хронического ПМ, которую иногда трудно дифференцировать от прогрессирующей мышечной дистрофии. При начале заболевания с синдрома Рейно или тугоподвижности суставов, иногда предшествующих лихорадочных состояний, к которым присоединяется в дальнейшем характерная картина ПМ, речь идет обычно о сочетании ПМ с другими заболеваниями соединительной ткани, чаще-ССД (overlap-синдром).

Клинические признаки

 Повышение температуры тела

 Поражение кожи:

 эритема

 периорбитальный отек

 капилляриты

 отек

 Синдром Рейно

 Генерализованное поражение скелетных мышц:

 слабость

 миалгия

 контрактуры

 кальциноз

 Дисфагия

 Поражение слизистых оболочек

 Артрит/артралгия

 Поражение сердца:

 миокарда

 эндокарда

 перикарда

 Иитерстициальная пневмония, фиброз легких

 Адгезивный плеврит

 Нефрит

 Гепатомегалия (жировая дистрофия)

Развернутая картина болезни характеризуется полисистемностью и полисиндромностью с превалирующим поражением кожи и мышц, что обусловливает своеобразный вид больных ДМ и нарастающую обездвиженность. Нередко в процесс вовлекаются слизистые оболочки; поражение суставов, как и висцеральная патология, обычно нерезко выражены и не столь часты, как, например, при СКВ и ССД.

Вовлечение в процесс глоточных мышц вызывает дисфагию (поперхивание при глотании), возможна аспирация пищи в трахею. В отличие от дисфагии, наблюдающейся при ССД, у больных ДМ затруднено глотание как твердой, так и жидкой пищи, которая иногда выливается через нос. Поражаются преимущественно верхние отделы пищевода, мышцы мягкого неба, языка; развивающаяся псевдобульбарная симптоматика имитирует неврологическое заболевание.

Поражение межреберных мышц и диафрагмы, ведущее к ограничению подвижности и снижению жизненной емкости легких, способствует развитию пневмонических осложнений - одной из основных причин летального исхода при ДМ.

При поражении мышц гортани появляются носовой оттенок голоса (дисфония), охриплость, вплоть до афонии. Поражение мышц сфинктеров ведет к расстройству их деятельности. Тяжесть состояния и инвалидизации больных ДМ обусловлены также нередким последующим развитием сухожильно-мышечных контрактур, атрофией и кальцинозом ранее пораженных групп мышц.

Скорость развития симптоматики зависит в основном от характера течения болезни. В острых случаях тяжелая мышечная слабость может появиться в течение первых 2-3 нед, нередко сочетается при этом с миоглобинурией. Чаще симптомы ПМ развиваются постепенно - в течение 3-6 мес (подострое течение). Мышечная слабость может нарастать в течение ряда лет, когда речь идет о хроническом ДМ (ПМ). При этом сохраняется характерная локализация процесса - проксимальные отделы мышц конечностей.

Поражение внутренних органов обычно умеренно выражено, встречается у большинства больных ДМ, но не превалирует в картине болезни, как, например, при ССД и СКВ. Часть видимых висцеритов обусловлена или усугубляется мышечной патологией, свойственной болезни. Это касается в первую очередь поражения органов дыхания и пищеварительного тракта. Другие висцеральные проявления ДМ (ПМ) обусловлены развитием патологического процесса в интерстициальной ткани и сосудах органов, что подтверждает заинтересованность соединительной ткани и системность процесса, свойственную этой группе заболеваний. Чаще наблюдаются поражение миокарда воспалительного и дистрофического характера, развитие интерстициальной пневмонии или диффузного интерстициального фиброза пищеварительного тракта (дисфагия, васкулиты, поражение сфинктеров), реже поражаются почки.

 Поражение легких у больных ДМ обусловлено рядом факторов и включает участие мышечного синдрома (гиповентиляция), инфекционных агентов, аспирацию при нарушениях глотания наряду с собственно легочной патологией по типу интерстициальной пневмонии и фиброзирующего альвеолита. В отдельных случаях медикаменты, используемые для лечения больных ПМ (например, метотрексат), могут вызывать легочный фиброз.

Мышечная слабость, распространяющаяся и на дыхательные мышцы, включая диафрагму, может быть причиной снижения вентиляционной функции легких, в связи с чем рекомендуется контрольное исследование жизненной емкости легких у тяжелобольных ДМ (ПМ) в динамике.

По данным N. М. paun и соавт., значительное ухудшение респираторных функций и вовлечение в процесс дыхательных мышц отмечено 3/4 наблюдавшихся больных (53 человека). У 16 из 53 эти изменения сочетались с поражением легких, у 37 собственно легочная патология отсутствовала и мышечная слабость сочеталась со снижением общей жизненной емкости и максимальной легочной вентиляции, увеличением остаточного объема и артериальным содержанием СО2, более частыми ателектазами и пневмониями. Авторы подчеркивают важность использования показателей жизненной емкости, снижение которых ниже 55% может ассоциироваться с гиперкапнией и дополнительно осложнять течение болезни и состояние мышц. Снижение функции при ДМ (ПМ) касается как инспираторных, так и экспираторных мышц, что отличает эту группу больных от страдающих амиотрофическим боковым склерозом, мышечной дистрофией и миастенией гравис. Клинически отмечается более частое и поверхностное дыхание, появляется одышка, что свидетельствует о развитии вентиляционной недостаточности. Рентгенологически выявляют высокое расположение диафрагмы, иногда ателектазы. Ухудшение функции фарингеальных мышц ведет к нарушению глотания - дисфагии, что наряду со снижением интенсивности кашля и аспирации жидкости или пищи обусловливает развитие аспирационной пневмонии, которая при гиповентиляции и тяжелом общем состоянии больных плохо поддается терапии и может привести к летальному исходу.

Собственно поражение легких чаще протекает в виде умеренной интерстициальной пневмонии или по типу фиброзирующего альвеолита.

Легочный фиброз отмечается у 5-10% больных и выявляется в основном при рентгенологическом исследовании. Легочные функциональные тесты указывают преимущественно на рестриктивный тип нарушений со снижением общей и жизненной емкости легких; гипоксемия характеризуется умеренным снижением диффузионной способности легких. Одышка и кашель, хрипы и крепитация наблюдаются при выраженном поражении легких.

При морфологическом исследовании выявляют альвеолярно-септальный фиброз, интерстициальные мононуклеарные инфильтраты, состоящие в основном из лимфоцитов, небольшого количества больших мононуклеарных и плазматических клеток, гиперплазию I типа альвеолярного эпителия, увеличение числа свободных альвеолярных макрофагов. Пораженная ткань чередуется с видимо не измененными участками. Наблюдаются нередко также интерстициальный отек и сосудистые изменения с утолщением интимы и медии стенки артерии и артериол. Если с помощью биопсии легких выявляют воспалительные изменения альвеолярных стенок (обычно при остром течении), то терапевтический эффект лучше, а наличие фиброза при отсутствии воспаления является плохим прогностическим признаком. У отдельных больных, несмотря на лечение кортикостероидами, может развиться быстро прогрессирующая фатальная легочная недостаточность. В случаях, когда у больного острым ДМ, обездвиженного, с гиповентиляцией легких (иногда требующей уже подключения аппарата искусственного дыхания), выраженной дисфагией и поперхиванием нарастают явления тяжелой пневмонии, обычно речь идет о смешанном характере легочной патологии: 1) поражении интерстициальной ткани легких и васкулитах, 2) поражении дыхательных мышц и 3) аспирационной пневмонии.

Следует иметь в виду и возможность опухолевого, чаще метастатического, процесса в легких.

У отдельных больных наблюдается также дисфункция крикофарингеальных мышц со спазмом, иногда ведущая к констрикции, фиброзу и требующая оперативного вмешательства. При вовлечении в процесс пищеводного сфинктера возможно развитие рефлюкс-эзофагита.

Течение заболевания

Течение ДМ волнообразное, прогрессирующее и весьма вариабельное. Выделяют острую, подострую и хроническую формы.

Острое течение характеризуется лихорадкой, катастрофически нарастающим генерализованным поражением поперечно-полосатой мускулатуры вплоть до полной обездвиженности, распространенными эритематозными высыпаниями, прогрессирующей дисфагией, дисфонией, поражением сердца и других органов. Без лечения кортикостероидами эти больные, как правило, умирали в течение первого года заболевания, а иногда уже через 2-б мес от начала его. Причиной смерти больных с острым ДМ чаще служили аспирационная пневмония, легко возникающая и быстро распространяющаяся в условиях гиповентиляции легких, легочно-сердечная и почечная недостаточность. Острое течение также свойственно ДМ у детей и подростков с характерной ангиопатией, лежащей в основе множественных инфарктов, ишемии и атрофии мышц. В наиболее острых случаях ДМ у детей воспалительные изменения в мышцах не выражены, преобладают некроз и сосудистая патология.

Подострое течение отличается более медленным нарастанием симптоматики ДМ, но через 1-2 года от начала .болезни обычно имеется уже развернутая картина ДМ (ПМ) с тяжелым поражением мышц, эритемой или дерматитом и висцеритами, возможна кальцинация тканей. При подостром течении заболевание чаще начинается с постепенно нарастающей слабости мышц, которая выявляется при нагрузке, реже - с дерматита. Позже развертывается характерная клиническая картина болезни с преимущественным поражением мышц плечевого и тазового пояса, дисфагией, дисфонией, иногда - миокарда, легких и почек.

Осложнения

Наиболее частое и грозное осложнение (занимает первое место среди причин смерти больных ДМ) - аспирация пищевых масс при нарушении глотания с развитием тяжелой аспирационной пневмонии на фоне ограниченной подвижности грудной клетки вследствие поражения межреберных мышц и диафрагмы. Гиповентиляция легких создает также предпосылки к развитию пневмонии вследствие интеркуррентной инфекции. В отдельных случаях тяжелое поражение дыхательных мышц с резким ограничением экскурсии грудной клетки может вести к нарастающей дыхательной недостаточности и асфиксии, что требует применения ИВЛ. Сердечная и особенно почечная недостаточность при ДМ относительно редки. У обездвиженных больных часто возникают язвы, пролежни, которые легко инфицируются; возможны дистрофия, истощение.

Диагностика Дерматомиозита:

Типичные кожные изменения.

 Прогрессирующая слабость в симметричных отделах проксимальных мышц конечностей по данным анамнеза и при обследовании.

 Повышение концентрации одного или более сывороточных мышечных ферментов.

 Миопатические изменения при электромиографии.

 Типичная картина полимиозита при биопсии мышц.

 Увеличение креатинурии.

 Объективные признаки уменьшения мышечной слабости при лечении кортикостероидами.

Первые пять критериев ДМ, при наличии первого и любых трех из последующих четырех критериев, можно говорить об "определенном" диагнозе ДМ. При наличии первого и любых двух из последующих четырех критериев предлагается расценивать диагноз ДМ как "вероятный", а при наличии первого и одного из последующих - как "возможный". При ПМ наличие четырех критериев (2-го, 3-го, 4-го и 5-го) позволяет диагностировать "определенный", при наличии любых трех критериев из четырех - "вероятный", а любых двух из тех же четырех критериев - "возможный" ПМ. По Т. Medsger и А. Masi, диагноз ПМ является определенным при наличии 2-го и 5-го критерия или 2-го, 4-го и 3-го (или 6-го) критерия; наличие 2-го и 4-го или 2-го и 3-го (или 6-го) критерия позволяет говорить о "вероятном", а 2-го и 7-го - о "возможном" диагнозе ПМ.

Вирусный полимиозит. При вирусных инфекциях часто наблюдаются миалгии, которые, возможно, обусловлены воспалительными изменениями мышц. Острые ПМ описаны при вирусном гриппе чаще в детском возрасте. На электромиограмме особых изменений не обнаруживают, но уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови значительно повышается (в 10-15 раз в 2/3) случаев), при биопсии мышц выявляют картину неспецифической миопатии или воспалительную инфильтрацию с некрозом мышечных волокон. Различия морфологической характеристики, по-видимому, отражают активность и выраженность патологии мышц, что коррелирует в значительной мере с клиническими параметрами. Подострый миозит наблюдается иногда при кори, краснухе и при вакцинации с использованием живой вакцины. Коксаки-вирусная инфекция также сопровождается воспалительным поражением мышц, а ЕСНО-вирусная - острой вакуольной миопатией. Вирусоподобные частицы нередко находят при хроническом ПМ.

Бактериальный пиогенный миозит (ПМ) в виде абсцессов в области мышц чаще связан со стрептококковой и стафилококковой флорой. В редких случаях газовой гангрены и лепры инфицируются мышцы с развитием миозита.

Паразитарная инфекция (трихинеллез, шистозомоз, цистицеркоз и др.) иногда вызывает поражение мышц, сходное с ПМ. Токсоплазмоз также может быть причиной острого или подострого миозита (ПМ); при диагностике и дифференциальной диагностике его необходимо определение антител и других реакций к токсоплазме.

Фокальный нодулярный миозит может быть острым или хроническим, последний ближе по клиническим проявлениям ДМ (ПМ); гистологически, помимо воспалительных изменений, иногда выявляют инфаркты скелетных мышц.

Гигантоклеточный миозит обычно служит синдромом различных гранулематозных состояний, включая туберкулез, саркоидоз, в редких случаях представляется самостоятельным. Может сочетаться с гигантоклеточным миокардитом, миастенией и тимомой. При биопсии мышц обнаруживают многоядерность мышечных волокон, регенеративные изменения с участием миофибробластов, в редких случаях - гранулемы.

При ревматической полимиалгии, которая нередко сочетается с явлениями гигантоклеточного височного артериита, преобладают боли, а не мышечная слабость, как при ДМ (ПМ); отсутствуют картина истинного ПМ, лабораторные признаки, но выражено ограничение движений, что обусловливает иногда ошибочный диагноз идиопатического ПМ или ДМ.

Возможны ПМ и при других заболеваниях соединительной ткани, в частности при ССД, СКВ, в отдельных наблюдениях - при РА и саркоидозе. При развитии медикаментозной аллергии и сывороточной болезни также нередко развивается миозит (№ как одно из проявлений общей реакции.

Эффект или отсутствие эффекта от лечения кортикостероидами (ex juvantibus) можно использовать для дифференциации этих состояний. Однако следует учитывать и обратную ситуацию, когда лекарственная терапия (кортикостероиды, D-пеницилламин, аминохинолиновые препараты и др.) вызывает миопатию, что, правд наблюдается относительно редко.

Не останавливаясь на других первичных и вторичных миопатиях, для облегчения дифференциальной диагностики ДМ (ПМ) особенно при атипичной картине последнего, приводим перечень основных групп заболеваний с поражением мышц другого генеза, предложенный W. padley.

Основные группы заболеваний с поражением мышц иного генеза, с которыми проводят дифференциальную диагностику при ДМ (ПМ):

 Денервационные состояния: спинальная мышечная атрофия, боковой амиотрофический склероз

 Поражение нейромышечного соединения: синдром Итона - Ламберата, myastenia gravis Генетическая мышечная дистрофия: лицелопаточноплечевая (бедренная), дистальная, окулярная и др.

 Миотонические заболевания: миотоническая дистрофия, врожденная миотония

 Врожденные миопатии: митохондриальная, центронуклеарная и др.

 Гликогеновые болезни: мальтозодефицитная с началом во взрослом состоянии, болезнь Мак Ардля (мышечная форма гликогеноза)

 Липидные болезни (нарушения липидного обмена): карнитиндефицит, карнитинпальмитинтрансферазный дефицит и др.

 Периодический паралич

 Оссифицирующий миозит - генерализованный и локальный

 Эндокринные миопатии: гипотиреоидизм, гипертиреоидизм, акромегалия, болезнь Кушинга, болезнь Аддисона, гиперпаратиреоидизм, гипопаратиреоидизм, миопатия, обусловленная дефицитом витамина D, гипокалиемия, гипокальциемия

 Метаболические миопатии: уремия, печеночная недостаточность

 Токсические миопатии: острый и хронический алкоголизм; лекарственная миопатия (включая D-пеницилламин, хлорохин, эмитин и др.)

 Миопатии, нарушения питания: дефицит витамин Е, нарушения всасывания и др.

 Карциноматозная миопатия: карциноматозная кахексия

 Острый рабдомиолиз

 Проксимальная нейропатия: синдром Гийена - Барре, острая интермиттирующая порфирия, диабетическая хроническая плексопатия, хроническая аутоиммунная полинейропатия

 Микроэмболизация атеромой или карциномой

 Ревматическая полимиалгия

 Другие заболевания соединительной ткани: РА, ССД, СКВ, узелковый периартериит

 Инфекционные заболевания: острые вирусные, мононуклеоз, риккетсиозы, коксакивирусные, краснуха и вакцинация против нее, острое бактериальное поражение

 Паразитарные заболевания, включая токсоплазмоз, трихинеллез, шистосомоз, цистицеркоз и др.

 Септический миозит, включая стафилококковый, стрептококковый, лепрозный и др.

Этот перечень заболеваний может быть дополнен гранулематозным миозитом (саркоидоз), миопатиями при псориазе, панникулите, диффузном фасциите, стероидной терапии и др., однако и в представленном виде он иллюстрирует широкий диапазон поражения мышц воспалительной, дистрофической и иной природы.

Лабораторно-инструментальные данные.

 Лабораторные исследования характеризуют в основном общую активность ДМ и лишь появление креатина в моче и повышение в крови уровня креатинкиназы, аминотрансфераз и альдолазы свидетельствует непосредственно об остроте и распространенности поражения мышц. У некоторых больных ДМ наблюдаются умеренная анемия, лейкоцитоз, реже - лейкопения, эозинофилия, увеличение СОЭ, повышение уровня a2- и g-глобулинов, серомукоида, церулоплазмина. Часты иммунные аномалии: обнаружение различных антиядерных и других антител, иногда ревматоидного и волчаночного факторов (чаще в небольшом титре), иммунных комплексов и др. При сочетании с неоплазмой и особенно при ДМ (ПМ) в рамках overlap-синдрома - диспротеинемия и изменения белковых фракций обычно более выражены. Из биохимических тестов наиболее характерно повышение сывороточного уровня мышечных ферментов, отражающих выраженность поражения мышц. Хорошим индикатором мышечной патологии, который используется и в качестве контроля эффективности терапии больных ДМ (ПМ), является креатинфосфокиназа, в меньшей степени - альдолаза, аминотрансферазы, причем содержание креатинфосфокиназы может превышать нормальный уровень в 80 раз, в среднем увеличивается в 5-10 раз. Вместе с тем описаны отдельные больные ДМ (ПМ) без повышения уровня сывороточной креатинфосфокиназы (до начала терапии), в том числе при сочетании с неоплазмой. Каждое такое наблюдение требует верификации диагноза и подтверждения его четкими клиническими, морфологическими и электромиографическими данными.

Разнообразные серологические изменения иммунного характера отражают активность процесса, но чаще наблюдаются при ДМ в сочетании с другими заболеваниями соединительной ткани, особенно СКВ, когда наряду с широким спектром антинуклеарных антител могут обнаруживаться и LE-клетки. Для идиопатического ДМ (ПМ) характерно выявление различных антител-антинуклеарных, антимышечных, антимиозиновых, антимиоглобиновых и др. Среди антиядерных антител специфичными для ДМ (ПМ), согласно последним исследованиям, являются РМ-1, Ku, Jo-1 и Mi-2антитела, причем последние более часты при ДМ, Jo-1 - при ПМ, а РМ-1 обнаруживают нередко при сочетании ПМ с ССД (см. Патогенез) .

Помимо диагностического, обсуждается патогенетическое значение антител и иммунных комплексов, их участие в повреждении сосудистой стенки с развитием характерной, особенно для ювенильного ДМ, васкулопатии.

Электрофизиологические исследования. С помощью электромиографии выявляют снижение амплитуды и укорочение продолжительности биопотенциалов пораженных мышц, полифазность, иногда - спонтанную активность типа фибрилляции, псевдомиотонические нарушения и др. Согласно данным С. М. Pearson, для ДМ (ПМ) характерна следующая триада электромиографических изменении: 1) спонтанная фибрилляция и положительные потенциалы, как при де нервации мышц; 2) появляющийся при произвольном сокращении мышцы полиморфный комплекс потенциалов, амплитуда которых значительно меньше, чем в норме; 3) залпы высокочастотных потенциалов действия ("псевдомиотония") после механического раздражения мышцы. Диагностическая значимость электрофизиологических исследований вызывает противоречивые суждения. Действительно, данные электромиографии не являются строго специфичными для ДМ (ПМ), могут изменяться в течение заболевания и сами по себе не позволяют дифференцировать ДМ (ПМ) от ряда других миопатий, но в сочетании с клинической картиной и другими исследованиями достаточно широко используются для диагностики ДМ (ПМ).

Предпочтение отдают игольчатой электромиографии. Подчеркивается значение отдельных признаков как для подтверждения собственно поражения мышц, так и для уточнения его характера. Так, полифазность потенциалов наряду с другими миогенными признаками является аргументом в пользу "миозитного" процесса; при этом число бифазных комплексов преобладает над трехфазными.

Наряду с характерными для ПМ данными иногда при повторных нагрузках отмечается прогрессирующее снижение амплитуды потенциалов миастенического типа, что позволяет предполагать псевдомиастеническую форму ПМ или его сочетание с миастеническим синдромом.

Следует иметь в виду, что электромиография может вызвать изменения мышц, поэтому биопсия должна проводиться в другом участке скелетной мускулатуры.

Морфологические исследования. При биопсии мышц, которую проводят в области поражения (мышцы плеча, бедра и др.) обычно обнаруживают выраженные изменения воспалительного и дегенеративного характера: клеточную инфильтрацию с преобладанием лимфоцитов, участием гистиоцитов и плазматических клеток между мышечными волокнами и вокруг мелких сосудов, некроз мышечных волокон с потерей поперечной исчерченности, дегенеративными изменениями, фагоцитозом и элементами регенерации (рис. 6.5). Как правило, отмечается сосудистая патология в виде сегментарных пролиферативных васкулитов, утолщения интимы и склероза стенки мелких сосудов, сужение просвета, тромбозы. Более выраженная васкулопатия свойственна ювенильному ДМ (ПМ).

Регенерация характеризуется наличием малых волокон с большими ядрами, везикулярными и нуклеолярными структурами; цитоплазма этих волокон базофильна вследствие накопления РНК. При хроническом процессе увеличивается количество разнокалиберных волокон, возрастает число ядер внутри волокон, эндо и перимизиальный фиброз. Атрофия мышечных волокон (в основном перифасцикулярная) отчетливо преобладает над гипертрофией. Наряду с этим имеются отчетливые признаки интерстициального фиброза.

При патологоанатомическом исследовании изменения скелетной мускулатуры выявляют уже визуально: мышцы отечны, бледны, цвета вареного мяса, тусклы, атрофичны; в тяжелых случаях с трудом обнаруживаются (тотальная атрофия) на вскрытии.

С помощью электронной микроскопии выявляют типичные изменения мышечных волокон с разрывом сарколеммы, нарушением структуры, порядка расположения миофибрилл, лизис, иногда тотальный некроз с инфильтрацией фагоцитами и пролиферацией фосфолипидных мембран в сферомембранозных тельцах, признаки регенерации и новообразования миофибрилл.

В коже при ДМ отмечается васкулит и некроз сосудистых стенок, что особенно характерно для ювенильного или детского ДМ. В острых случаях дерма может быть отечна (особенно папиллярный слой), содержит лимфогистиоцитарные инфильтраты и другие компоненты воспалительно-дегенеративного характера. При хроническом течении возможны изменения, сходные с наблюдаемыми при СКВ. Характерна пойкилодермия с атрофией эпидермальных слоев, дегенерацией базальноклеточного слоя, сосудистой дилатацией. Иногда не находят собственно васкулярных изменений, но обнаруживают периваскулярную и интерстициальную воспалительную клеточную инфильтрацию наряду с тромбозом кожных капилляров. Различия в морфологической картине отражают клинический полиморфизм дерматологических проявлений ДМ. В случаях ПМ кожные изменения могут отсутствовать и при морфологическом исследовании. Иммунофлюоресцентные исследования чаще дают негативный результат и могут использоваться для дифференциальной диагностики с СКВ. Кальциноз (кристаллы представляют собой гидроксиапатит) в участке биопсии выявляют с помощью морфологического исследования.

Следует подчеркнуть, что выявляемая при биопсии кожи и мышц патология не имеет специфического характера и должна учитываться в диагностике и дифференциальной диагностике заболевания лишь в сочетании с клиническими и лабораторными признаками ДМ (ПМ).

Лечение Дерматомиозита:

Обосновывая прогресс в изучении и лечении больных ДМ (ПМ), ведущие ревматологи США выделили следующие основные достижения: создание классификации A. Bohan и J. Peter, улучшение диагностики, лечение кортикостероидами, цитостатиками (азатиоприн, метотрексат), введение теста на креатинфосфокиназу, уточнение роли В-Коксакивирусной инфекции у детей, исследования выживаемости. При использовании балльной системы наивысшую оценку получила кортикостероидная терапия, которая признана основной в лечении больных ДМ (ПМ).

Лечение кортикостероидами улучшает состояние практически каждого больного ДМ, радикально - при первичном ДМ и частично - при вторичном (паранеопластическом), где решающим остается эффективное оперативное вмешательство и иные виды терапии. Особенно разительны результаты лечения больных идиопатическим ДМ при своевременном и длительном использовании адекватных доз преднизолона, когда возможны полная или почти полная регрессия заболевания и практически выздоровление больного. Следует подчеркнуть при этом, что своевременность лечения предусматривает раннюю диагностику заболевания. Не менее важным условием является длительность терапии с первоначальным использованием максимальных подавляющих доз кортикостероидов, которые служат средством выбора при острых и подострых формах болезни.

Оказывая антивоспалительное и иммунодепрессивное действие, кортикостероиды в достаточно больших дозах способны подавить воспалительный и иммунный (аутоиммунный) процесс в мышечной ткани, препятствуя развитию некроза и последующих фиброзно-атрофических и дистрофических изменений Для восстановления (регенерации) мышечных волокон необходим длительный период (не менее 6 мес), что следует учитывать при наблюдении за больными и общей оценке эффективности терапии Принципиально важно назначение кортикостероидных препаратов в адекватной активности дозе (например, преднизолон по 60-100 мг/сут), которая сохраняется достаточно высокой (не ниже 40 мг/сут) на протяжении всего первого года лечения. Вначале большую дозу преднизолона дают в 2-4 приема, причем наибольшей является утренняя доза. По достижении определенного клинического эффекта постепенно снижают дозы, подбирая адекватные поддерживающие, которые больные принимают годами. Возможна также альтернативная терапия с приемом кортикостероидов через день. При хронических формах ДМ рекомендуются значительно меньшие дозы преднизолона (20-30 мг/сут) с постепенным снижением их до поддерживающих (10-5 мг/сут) или курсовое лечение в период обострения заболевания. Эффективность лечения контролируют с помощью клинических и лабораторных тестов, включая исследования креатинфосфокиназы; используют электромиографические, иногда морфологические данные.

Нередко уже в первые недели лечения улучшается самочувствие больных, уменьшаются эритема, отеки, боли в мышцах или приостанавливается дальнейшее прогрессирование процесса. При отсутствии тенденции к улучшению первоначальная доза преднизолона должна быть увеличена. Через 1,5-2 мес адекватной терапии эффект лечения становится очевидным, после чего можно начать постепенное снижение дозы преднизолона. Наблюдения показали, что при остром и подостром ДМ эффективность терапии выше, если в течение всего первого года заболевания больной получает большие дозы преднизолона, которые снижают до 40 мг при остром и до 30 мг при подостром течении ДМ, а поддерживающие дозы (20-15-10-5 мг) "отрабатываются" уже во второй и последующие годы лечения. Такая дозировка сохраняется в течение ряда лет, подбирается индивидуально и должна увеличиваться при обострении, что делает необходимым тщательное диспансерное наблюдение больных. При форсированном снижении дозы кортикостероидов обычно наступает обострение процесса и тогда неизбежно повышение дозы до исходной, а иногда и более высокой. Существуют различные схемы терапии и снижения доз препарата, которые можно учитывать, но решающим всегда остается индивидуальный подход с оценкой исходного состояния больного, контроля эффективности лечения, толерантности выбранного препарата (ов), осложнений и др. Дозу преднизолона уменьшают всегда постепенно с сохранением общего правила: чем меньше доза, тем больше интервал перед следующим ступенеобразным снижением ее. Так, при дозе 100-80 мг преднизолона в день возможно снижение ее по ½ таблетки каждые 3-5 дней, при 70-40 мг - по ½ таблетки в 5-10 дней или по ¼ таблетки в 3-4 дня, при 30 мг - по ¼ таблетки в 7-10 дней, при 20 мг - по ¼ таблетки в 3 нед; далее еще медленнее. Таким образом, в процессе длительной терапии происходит подбор индивидуальной поддерживающей дозы, которую принимают годами, но при стойкой клинической ремиссии она может быть далее снижена и даже отменена. Перед наблюдающим больного врачом всегда стоит дилемма выбора максимально эффективной дозы и длительности лечения - с одной стороны, и необходимости снижения дозы кортикостероидов в. связи с нередким сопутствующим побочным действием их - с другой.

Больные ДМ обычно хорошо переносят высокие дозы преднизолона, но в процессе длительной терапии могут возникнуть осложнения - синдром Иценко - Кушинга (ожирение, стрии и др.), остеопороз и стероидная спондилопатия ("рыбьи позвонки"), иногда с компрессионным переломом позвоночника, стероидный диабет, желудочно-кишечные кровотечения, инфекционные осложнения, миокардиопатии и др. Ятрогенные осложнения в больших сериях наблюдений относительно редки.

Иногда на фоне приема высоких доз кортикостероидов появляются сердцебиения, гастралгии, повышаются АД, возбудимость, нарушается психика, что требует симптоматической терапии, а иногда снижения дозы и комбинации с другими препаратами (иммунодепрессанты, НПВП и др.).

Второй проблемой длительной терапии является развивающаяся у ряда больных кортикозависимость, привыкание, в связи с чем отмена препарата при использовании иногда уже малых доз обусловливает возникновение синдрома отмены и обострение заболевания.

С этими трудностями сталкиваются по существу все врачи при многолетнем применении кортикостероидов у больных с различными заболеваниями.

Избежать или снизить опасность осложнений позволяет альтернативный вариант лечения (обычно прием одноразовой дозы кортикостероидов через день утром), который можно рекомендовать при достижении определенного эффекта на классической терапии и при появлении начальных признаков кушингоида, что иногда трактуется как дополнительный аргумент в пользу эффективности лечения. Дополнительный прием кальция (0,5 г в день) и витамина D (50000 ЕД 1-2 раза в неделю), анаболических стероидов может замедлить развитие остеопороза. В период лечения высокими дозами кортикостероидов показаны препараты калия и антациды; при задержке жидкости - калийсберегающие диуретики, при склонности к гипертензии - гипотензивная терапия. При наличии очагов инфекции и туберкулезе в анамнезе рекомендуются антибиотики, нистатин, противотуберкулезные средства и т. д.

Существовавшие ранее попытки лечения ДМ отдельными курсами или сравнительно малыми дозами кортикостероидов не увенчались успехом: прогноз этих. больных значительно хуже, чем при использовании высоких доз. Отдельным авторам при ПМ у детей удалось добиться улучшения, назначая кортикостероиды в дозе 1-1,5 мг/кг в день, при длительном их использовании и последующем снижении. Однако в целом прогноз этой формы, особенно с развитием тяжелых и торпидных к лечению васкулитов, остается неблагоприятным, в ряде случаев летальным. Мы наблюдали также больных детей, "щадяще" леченных, у которых развивались тяжелейшие контрактуры, распространенная кальцинация, частичная или полная иммобилизация конечностей. Преобладание атрофии, склероза и фиброза тканей придавало им склеродермоподобные черты, что создавало дополнительные диагностические трудности. К сожалению, лечение этой категории больных, уже инвалидов, является бесперспективным; повышение дозы или назначение кортикостероидов дает очень незначительный эффект и чаще приводит к осложнениям.

Для лечения больных ДМ предпочтителен преднизолон, который эффективен, хорошо переносится и прост в использовании при длительном применении и медленном снижении доз. При необходимости замены его другим препаратом из группы кортикостероидов следует сразу же отказаться от использования препаратов триамциноловой группы, которые сами могут оказывать повреждающее действие на мышечную ткань (ятрогенные миопатии). Дексаметазон, особенно в высокой дозе, быстро приводит к прибавке массы тела, развитию кушингоидных и других осложнений, включая психические нарушения. Применявшийся ранее отдельными авторами АКТГ у больных ДМ неэффективен. Могут быть использованы другие варианты стероидной терапии.

Парентеральное введение кортикостероидов возможно как дополнительная и (или) временная мера, но не может быть рекомендовано для длительного лечения больных ДМ.

Использование стероидной пульс-терапии - высокие дозы метилпреднизолона (по 1000 мг), вводимые внутривенно в течение трех дней - оценивается неоднозначно; число наблюдений пока невелико. С одной стороны, отмечается определенный эффект, который поддерживается в последующем приемом преднизолона внутрь, а с другой - нарастает число нередко тяжелых побочных осложнений у больных ДМ (ПМ). Курсы пульс-терапии могут повторяться через месяц или ряд месяцев. Имеющийся у нас небольшой опыт пульс-терапии трех больных острым ДМ с использованием мегадоз кортикостероидов (по 1000 мг метипреда) не слишком обнадеживает. Мы не отметили быстрого или существенного эффекта (по-видимому, вследствие того, что восстановление мышц требует значительного временного периода), сохранялась необходимость дальнейшей терапии относительно высокими дозами преднизолона внутрь и внутримышечно (при тяжелом нарушении глотания), у двух из трех больных развились в последующем кушингоид и спондилопатия. Создается впечатление, что пульс-терапия кортикостероидами может проводиться при остром течении ДМ, особенно по жизненным показаниям, но более широкое использование ее при ДМ (ПМ) нецелесообразно.

Следует подчеркнуть, что нередкое прогрессирование или обострение болезни при недостаточной дозировке кортикостероидов (преднизолона) вызывает у больного, а иногда и врача ошибочное представление об отсутствии эффекта, что ведет к необоснованной отмене или замене препарата с последующими неблагоприятными и иногда необратимыми последствиями.

При адекватной (по дозе и длительности) терапии кортикостероидами, наоборот, у превалирующего числа больных отмечается улучшение, вплоть до полного выздоровления некоторых из них. Е. М. Тареев и соавт. предлагают выделять следующие категории эффективной терапии:

 полное излечение,

 выздоровление с дефектом,

 стойкая ремиссия,

 значительное улучшение.

Полное излечение предусматривает отсутствие клинико-лабораторных признаков болезни после прекращения приема поддерживающих доз кортикостероидов в течение 2 лет и более. Под "выздоровлением с дефектом" подразумевается практическое излечение, но с сохранением незначительных мышечных атрофии или отдельных последствий стероидной терапии. "Стойкая ремиссия" предполагает значительное улучшение состояния с признаками обратного развития эритемы и поражения мышц, но возможным сохранением умеренной мышечной слабости и атрофии при отсутствии креатинурии и повышения уровня мышечных ферментов. При "значительном улучшении" предусматривается четкая положительная динамика наряду с остающимися слабостью, атрофией мышц, умеренными кожными проявлениями, малой креатинурией, когда больные продолжают прием преднизолона в умеренных дозах.

Ряд исследователей сохраняют скептическое отношение к успешности стероидной терапии при ДМ (ПМ), отмечая эффективность ее у 40-50% больных. Однако следует учитывать различия в составе больных, в продолжительности терапии и сроках назначения ее, выбранных дозах, способах оценки эффективности лечения и т. д. В целом кортикостероидная терапия сохраняет свое ведущее место в лечении больных ДМ (ПМ).

Вторая группа препаратов, активно используемых при ДМ, - иммунодепрессанты, которые применяют самостоятельно или в сочетании с кортикостероидами. Чаще используют метотрексат и азатиоприн. Показанием к их назначению обычно является стероидорезистентность или отсутствие эффекта от кортикостероидной терапии, что наблюдается редко, наличие противопоказаний к применению, осложнений. Использование иммунодепрессантов позволяет при необходимости снизить дозу кортикостероидов. Эти препараты также должны применяться длительно, хотя, как известно, их диапазон побочных действий значительно шире. Существуют различные • схемы использования цитостатических препаратов. Так, метотрексат можно вводить внутривенно и внутрь - по 25-50 мг в неделю. Согласно другой схеме (аналогично лечению при РА), используют малые дозы препарата: 7,5 мг в неделю внутрь вначале, затем по 5 и 2,5 мг еженедельно длительно, под контролем анализов крови, мочи, состояния печени и легких, учитывая возможное токсическое действие метотрексата.

Другим препаратом, также достаточно часто используемым при ДМ, .является азатиоприн в дозе 2-3 мг/(кг сут). Препарат дает меньше гематологических осложнений, что позволяет применять его длительно, в амбулаторных условиях, но также при обязательном врачебном контроле. Поскольку до наступления эффекта необходимы иногда месяцы лечения, препарат желательно сочетать с приемом преднизолона.

Циклофосфамид и хлорамбуцил используют реже (суточная доза 150-300 мг/сут внутрь), так как они оказывают более выраженное побочное действие, чем метотрексат и азатиоприн. Попытки внутривенного введения циклофосфамида оказались безуспешными: значительно чаще наблюдались осложнения, чем эффект лечения. У отдельных больных ДМ (ПМ) отмечена эффективность лечения циклоспорином, но число таких наблюдений невелико.

Эффективность лечения иммунодепрессантами оценить трудно, так как чаще они используются в комбинации с кортикостероидами и число серий изолированных наблюдений невелико. Однако эта группа препаратов также дает определенный терапевтический эффект при ДМ, очевидно, в связи с их патогенетическим ингибирующим действием на иммунный компонент патологического процесса, но уступает относительно быстрым и более демонстративным результатам лечения кортикостероидами, которые сохраняют лидирующую роль в лечении больных ДМ (ПМ). В случае отсутствия или недостаточной эффективности кортикостероидов, при наличии противопоказаний или осложнений цитостатические препараты выходят на первый план и могут комбинироваться друг с другом (в более низких дозах).

Наиболее частое побочное действие цитостатиков связано с костномозговой супрессией (проявляющейся в основном лейкопенией), гепатотоксичностью, желудочно-кишечными осложнениями, кожными высыпаниями, снижением сопротивляемости к инфекции и др. При назначении циклофосфамида наблюдается также развитие алопеции, геморрагий мочевого пузыря. Эти осложнения значительно ограничивают возможности использования иммуносупрессивной терапии. Остаются вопросы возможного генетического повреждения и увеличения риска злокачественных заболеваний, но реальной статистики при ДМ (ПМ) в этом отношении нет.

Аминохинолиновые препараты (плаквенил, делагил и др.) также могут применяться при ДМ (ПМ), особенно при снижении активности, при хроническом течении и в комбинации с другой терапией.

НПВП при активном ДМ (ПМ) неэффективны и показаны лишь в качестве поддерживающей, дополнительной терапии при длительном лечении заболевания или как компонент комплексной терапии хронического ДМ (ПМ). К сожалению, нередкой ошибкой является назначение НПВП в начале заболевания, что замедляет использование необходимых больным кортикостероидов и тем самым ухудшает (иногда необратимо) прогноз.

Обнадеживающие результаты в лечении больных ДМ (ПМ) дает плазмаферез, хотя строго контролируемых исследований эффективности его почти не проводилось. Тем не менее в ряде наблюдений с рефрактерностью или непереносимостью кортикостероидов и иммуносупрессоров отмечена четко положительная реакция на повторные курсы плазмафереза или лейкоцитафереза, причем в последующем нередко улучшалась переносимость и эффективность медикаментозной терапии. В отдельных случаях с успехом проводилось общее или локальное (в области лимфатических узлов) облучение.

Наряду с медикаментозной терапией можно использовать и другие методы экстракорпорального лечения, например повторные курсы карбогемосорбции с целью удаления иммунных комплексов и других возможных повреждающих факторов, воздействия на микроциркуляцию, улучшения переносимости кортикостероидов и др.

При появлении кальцинатов проводят лечение колхицином по 0,65 мг 2-3 раза в день, внутривенно вводят Na2ЭДТА, трилон Б местно, иногда рекомендуется удаление отдельных кальцинатов хирургическим путем. К сожалению, это осложнение ДМ (ПМ) плохо поддается терапии и задача врача - предотвратить его путем адекватной, т. е. активной, и иногда "агрессивной" терапии.

Важно максимально раннее выявление, оперативное и другое активное лечение опухоли, что определяет прогноз больного при паранеопластическом ДМ (ПМ). Как правило, при этом отмечается обратное развитие и признаков ДМ, хотя далеко не всегда они исчезают полностью.

В комплексное лечение больных ДМ также входят повторные курсы введения АТФ, кокарбоксилазы, витамина Е, прозерин (в восстановительный период), анаболические стероиды (неробол, ретаболил), особенно при длительном использовании кортикостероидов, симптоматическая терапия.

Больным ДМ показано полноценное питание с ограничением солевой нагрузки при использовании высоких доз кортикостероидов, специальные диеты используют лишь при наличии осложнений. Большого внимания требуют больные с нарушением глотания, при выраженной дисфагии и афагии кормление больных и введение необходимых лекарственных препаратов осуществляется через зонд.

При активном ДМ (остром, подостром) вначале двигательный режим ограничен, но уже вскоре при появлении на фоне лечения четких клинических и лабораторных сдвигов следует осторожно, а затем и более решительно включать в комплекс мероприятий лечебную физкультуру с упражнениями для мышц конечностей (во избежание контрактур), дыхательных и других пораженных групп мышц. Через 1,5-2 мес лечения возможно также присоединение массажа, но не глубокого и не травмирующего ткани. При преобладании процессов атрофии и фиброза мышц с развитием контрактур лечебная гимнастика, массаж, физиотерапевтические процедуры (парафин, электрофорез гиалуронидазы и др.) являются ведущими в терапевтическом комплексе, возможно (при исключении активности) применение бальнеотерапии, курортного лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

Багирова В. В., Яглинский В. А. К вопросу о клинико-морфологических изменениях в легких при дерматомиозите // Тер. арх. — 1975. — № 11. — С. 130-134.

Насонов Е. Л., Штутман В. 3., Саложин К. В., Гусева Н. Г. Терапия идиопатических воспалительных миопатий // Клин. фармакол. и тер. — 1995. — Т. 4, № 2. — С. 57-63.

Насонов Е. Л., Штутман В. 3., Саложин К. В. и др. Клинико-иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий // Клин. мед. — 1995. — № 2. — С. 4-8.

Насонов Е. Л. Применение метотрексата в ревматологии: итоги и перспективы // Там же. — 1996. — № 5. — С. 10— 15.

Насонов Е. Л., Саложин К. В., Штутман В. 3. и др. Антитела к эндотелию, тромбомодулин и антиген фактора Виллебранда при полимиозите и дерматомиозите // Там же. — № 6. — С. 32—34.

Насонов Е. Л., Самсонов М. Ю., Штутман В. 3. Идиопатические воспалительные миопатии // Клин. ревматол. — 1996. — № 4. — С. 10-13.

Насонова В. А., Астапенко М. Г. Клиническая ревматология. — М., 1989.

Соловьева А. П. Поражение респираторной системы при дерматомиозите // Тер. арх. — 1979. — № 7. — С. 88—91.

Соловьева А. П. Дерматомиозит. — М., 1980.

Респираторные нарушения при боковом амиотрофическом склерозе.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся гибелью центральных ипериферических мотонейронов и проявляющееся атрофиями скелетных мышц, фасцикуляциями, спастичностью, гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками при отсутствии глазодвигательных и тазовых нарушений; характерно неуклонное прогрессирующее течение, приводящее к летальному исходу.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Соотношение мужчин и женщин среди заболевших при всех формах БАС составляет 1,5:1, после 65 лет оно выравнивается.

Возраст начала болезни — 20-80 лет (чаще всего — 50-65 лет).

В 90% случаев БАС является спорадическим; БАС с бульбарным дебютом выявляют в 10-28%, с шейным — в 20-44%, с грудным — в 2-3,5%, с диффузным — в 1-9% случаев.

Прогрессирующую мышечную атрофию выявляют в 2,4-8%; первичный боковой склероз — в 2-3,7% случаев.

В 10% БАС является семейным (при наличии более чем одного случая БАС в рамках одной семьи) или наследственным (единственный установленный случай в семье при наличии у пациента каузативной мутации).

Приблизительно 25% случаев семейной формы БАС и 5-7% случаев спорадической формы связаны с мутациями гена медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы. В 75% случаев семейной формы БАС генетическая причина остается неизвестной.

КЛАССИФИКАЦИЯ

 Классификации БАС (болезни двигательного нейрона)Североамериканская классификация БАС [Hudson A.J., 1990

Спорадический БАС

• Классический БАС

Дебюты:

- бульбарный;

- шейный;

- грудной\*;

- поясничный;

- диффузный\*;

- респираторный\*

• Прогрессирующий бульбарный паралич

• Прогрессирующая мышечная атрофия

• Первичный боковой склероз

Семейный БАС

Аутосомно-доминантный:

- ассоциированный с мутациями супероксиддисмутазы-1;

- без мутаций супероксиддисмутазы-1 (мутации других генов, генетический дефект неиз- вестен

Аутосомно-рецессивный:

- ассоциированный с мутациями супероксиддисмутазы-1;

- другие формы (всего известно 10 локусов сцепления)

Западно-Тихоокеанский комплекс БАС-паркинсонизм-деменция

Классификация БАС О.А. Хондкариана (1978)

Формы БАС:

- бульварная;

- шейно-грудная;

- пояснично-крестцовая;

- первично-

Высокая

Варианты:

- смешанный (классиче- равномерное поражение центрального и периферического мотонейрона;

сегментарно-ядерный - преимущественное поражение периферического мотонейрона;

 - пирамидный (высокая БАС) — преимущественное поражение центрального мотонейрона

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Считают, что БАС нейродегенеративное заболевание, которое является «конечным путем» каскада общепатологических реакций, запускаемых различными неизвестными или известными триггерами. В части случаев БАС связан с мутациями в гене супероксиддисмутазы-1. Предполагают, что основной патогенетический фактор при мутациях в гене супероксиддисмутазы-1 — цитотоксическое действие дефектного фермента, а не снижение его антиоксидантной активности.Мутантная супероксиддисмутаза-1 способна накапливаться между слоями митохондриальной мембраны, нарушать аксональный транспорт, взаимодействовать с другими белками, вызывая их агрегацию и нарушая деградацию. Спорадические случаи заболевания, вероятно, связаны с воздействием неизвестных триггеров, которые (как и мутантная супероксиддисмутаза-1) реализуют свои эффекты в условиях повышенной функциональной нагрузки на мотонейроны, что приводит к их селективной уязвимости, связанной с повышенными энергозатратами, высокой потребностью во внутриклеточном кальции, с низкой экспрессией кальцийсвязывающих белков, глутаматных рецепторов типа АМРА, некоторых антиоксидантов и антиапоптотических факторов. Усиление функций мотонейронов обусловливает повышенный выброс глутамата, глутаматную эксайтотоксичность, накопление избытка внутриклеточного кальция, активацию внутриклеточных протеолитических ферментов, выделение избытка свободных радикалов из митохондрий, повреждение ими микроглии и астроглии, а также самих мотонейронов с последующей дегенерацией.

ДИАГНОСТИКА

Согласно «Пересмотренным Эль-Эскориальским критериям» (1998) для постановки диагноза БАС необходимо наличие: (1) признаков поражения периферического мотонейрона по клиническим, электрофизиологическим и патоморфологическим данным, (2) признаков поражения центрального мотонейрона по клиническим данным, а также (3) прогрессирующего распространения симптомо dв пределах одной или нескольких областей иннервации, что выявляют при наблюдении за больным. Наряду с этим, чтобы поставить диагноз болезни двигательного нейрона (БАС), необходимо: (1) отсутствие электрофизиологических и патологических признаков другого заболевания, которые могли бы объяснить дегенерацию центральных и периферических мотонейрнов, а также (2) данных нейровизуализации о наличии других заболеваний, которые могли бы объяснить клинические и электрофизиологические признаки. В табл. 34-2 приведены признаки поражения центрального и периферического мотонейронов в четырех отделах ЦНС, сочетание которых следует учитывать при клиническом обследовании пациента, чтобы установить категорию болезни двигательного нейрона согласно градации диагностической достоверности. Диагностические категории БАС приведены в табл.

Таблица.Признаки поражения центральных и периферических мотонейронов в четырех отделах ЦНС Ствол головного мозга Ствол головного мозга Грудной отдел спинного мозга Пояснично- крестцовый отдел спинного мозга

Признаки пораже- ния перифериче- ского мотонейрона (парезы, атрофии, фасцикуляции) Жевательная и мими- ческая мускулатура, мягкое небо, язык, мышцы гортани и глотки Мышцы шеи, рук, диафрагма Мышцы спины и живота, утрата брюшных рефлексов\* Мышцы спины, живота

Признаки поражения центрального мотонейрона (спастичность, гиперрефлексия, пирамидные знаки) Усиление нижнечелюстного рефлекса, насильственный смех и плач, рефлексы орального автоматизма, тризм, ларингоспазм Спастичность, гиперрефлексия или сохранные рефлексы в атрофированной конечности, патологические пирамидные знаки (сгибательные кистевые и разгибательные стопные), клонусы стоп, утрата брюшных рефлексов, защитные рефлексы спинального автоматизма

Таблица . Диагностические критерии и категории БАС

Диагностические категории Требования

Достоверный БАС Признаки поражения ПМН и ЦМН в трех отделах ЦНС из четырех возможных (ствол головного мозга, шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга)

Клинически достоверный семейный лабораторно подтвержденный БАС Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС и лабораторно подтвержденная генетическая мутация, ассоциированная с БАС

Вероятный БАС Признаки поражения ПМН и ЦМН в двух отделах — некоторые признаки поражения ЦМН ростральнее (выше) признаков поражения ПМН

Возможный, лабораторно подтвержденный БАС Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС или лабораторно подтвержденные признаки поражения ЦМН в одном либо нескольких отделах и признаки острой денервации по данным ЭМГ в двух и более мышцах в двух и более конечностях

Возможный БАС Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС

ПМН — периферический мотонейрон; ЦМН — центральный мотонейрон.

Существует несколько клинических форм БАС и БАС-подобных синдромов.

Спорадический: БАС в изолированном виде или на фоне сопутствующих заболеваний.

Генетически детерминированный или семейный, наследственный: БАС, развившийся более чем в одном поколении семьи, имеющий различные типы наследования и/или ассоциированный с различными каузативными мутациями. Синдромы «БАС-плюс»: случаи БАС, сочетающиеся с параллельно развивающимися клиническими признаками других неврологических заболева- ний.

БАС-подобные синдромы: синдромы, феноменологически напоминающие БАС, но развиваю- щиеся при других патологических процессах. Они характеризуются сходными с БАС клиниче- скими симптомами и следующими дополнительными признаками:

эндемичностью (более высокая заболеваемость на определенной территории);

наличием семейной или спорадической экстрапирамидной симптоматики, дегенерации мозжечка или проводящих путей мозжечкового направления, деменции лобного типа, вегетативной недостаточности, чувствительных или глазодвигательных нарушений.

БАС с лабораторными признаками неопределенной диагностической значимости: случаи БАС, которые сочетаются с лабораторными признаками, имеющими неопределенное отношение к патогенезу заболевания. Случаи БАС с лабораторными признаками неопределенной диагностической значимости должны удовлетворять клиническим, электрофизиологическим и нейрорентгенологическим критериям клинически возможного или достоверного БАС.

Дополнительные лабораторные признаки, выявляемые в данных случаях, могут и не иметь, и иметь отношение к патогенезу заболевания. К ним относятся:

моноклональная гаммапатия;

высокие титры антител (например, к СМ^ганглиозидам и др.);

доброкачественная эндокринологическая патология (гипертиреоз, гиперпаратиреоз и др.);

лимфомы;

инфекции (ВИЧ, человеческая Т-лимфоцитарная вирусная инфекция, опоясывающий герпес, бруцеллез, боррелиоз, сифилис и др.);

экзогенная интоксикация (свинцом, ртутью и др.).

План обследования

Всем больным с подозрением на БАС необходимо провести следующие исследования.

Сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза.

Сбор анамнеза заболевания.

Физикальное и неврологическое обследования.

Инструментальные исследования.

ЭМГ (игольчатая и стимуляционная).

МРТ головного и спинного мозга.

Лабораторные исследования:

клинический анализ крови (содержание гемоглобина, лейкоцитарная формула, СОЭ);

о биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевина, креати- нин, билирубин, КФК);

исследование ликвора (белок, клеточный состав);

серологические анализы (реакция Вассермана, антитела к ВИЧ, боррелиям);

молекулярно-генетический анализ (мутации в гене супероксиддисмутазы-1).

Анамнез, физикальное и неврологическое обследования

Пациента необходимо расспросить, жалуется ли он на мышечные подергивания, болезненные спазмы в мышцах, слабость и/или скованность в тех или иных группах мышц, похудание тех или иных мышц, нарушения мелких движений в кистях или движений верхнего плечевого пояса, нарушения ходьбы, речи, глотания, слюноотделения, эпизоды острой нехватки воздуха, в том числе во время приема пищи, нарушения чиханья, откашливания, одышку при физической нагрузке или без нее, чувство неудовлетворенности сном, снижение массы тела, утомление.

Также необходимо уточнить, не отмечает ли пациент ухудшения памяти, двоения в глазах при взгляде прямо или в ту или иную сторону, безболевых ожогов, чувства ползания мурашек, нарушений мочеиспускания и/или стула. Следует выяснить, нет ли в семейном анамнезе пациента хронических прогрессирующих нарушений движений.

При физикальном обследовании обращают внимание на конституцию и общую трофику больного, проводят взвешивание и измерение роста с вычислением индекса массы тела, а затем оценивают системы органов.

При неврологическом осмотре проводят выборочное нейропсихологическое тестирование (в частности, письмо под диктовку либо произвольное письмо), оценивают черепную иннервацию с проведением проб на наличие патологической мышечной утомляемости. Обязательна проверка мандибулярного рефлекса и рефлексов орального автоматизма. При оценке бульбарных функций обращают внимание на скорость речи, тембр голоса, выраженность глоточного рефлекса, наличие парезов мягкого неба, атрофии языка и фасцикуляций на нем, подвижности языка, объем саливации. Проверяют силу грудино-ключично-сосцевидных и трапециевидных мышц с оценкой их трофики (просят больного повернуть голову попеременно в одну, затем в другую сторону и оказывают сопротивление, визуально оценивают и пальпируют мышцы). Далее выполняют антропометрию диаметров сегментов конечностей, уточняя, какие конечности являются доминантными. Выравнивание диаметров сегментов конечностей при отсутствии амбидекстрии или различия диаметров, превышающие 1,5 см, свидетельствует о наличии амиотрофического процесса. Визуально оценивают мышцы плеча, предплечья, кисти (особое внимание уделяют осмотру межкостных промежутков и «анатомической табакерки»), мышц груди, спины и живота, ягодиц, бедер, голеней и стоп. Выраженность двигательных нарушений (объем движений и силу мышц) оценивают по шкале Британского совета медицинских исследований. Мышечный тонус оценивают по шкале Ашворта. При отсутствии спонтанных фасцикуляций перкутируют мышцы молоточком на предмет наличия вызванных фасцикуляций.

Оценивают сухожильные, периостальные и поверхностные рефлексы. Проводят исследование пато- логических рефлексов. Оценивают поверхностную и глубокую чувствительность. Проводят статиче- ские и динамические координаторные пробы.

Инструментальные исследования

Нейрофизиологические исследования

Игольчатую ЭМГ при БАС проводят для того, чтобы: (1) подтвердить вовлечение периферических мотонейронов в наиболее пораженных мышцах и нервах; (2) выявить электрофизиологические признаки поражения периферических мотонейронов в клинически менее пораженных или незаинтересованных мышцах и нервах; а стимуляционную ЭМГ проводят для исключения другого патологического процесса. Чтобы подтвердить поражение центральных мотонейронов, необходимо провести ТКМС.

При игольчатой ЭМГ для диагностики БАС необходимо выявить признаки острой и хронической денервации или текущего денервационнореиннервационного процесса. Признаки острой денервации — потенциалы фибрилляций и положительных острых волн; признаки хронической денервации — наличие ПДЕ с повышенными длительностью, полифазией и, как правило, амплитудой; снижение паттерна рекрутирования ДЕ в пределах 10-20 Гц, но не ниже, за исключением случаев, когда присутствует выраженный центральный компонент пареза; наличие нестабильных ПДЕ (к последним в том числе относятся ПДЕ «демиелинизирующего типа» с повышенной длительностью, полифазией, но не амплитудой). Таким образом, чтобы диагностировать поражение периферических мотонейронов, необходима комбинация признаков, характерных для острой и хронической денервации, которая может быть представлена в разных пропорциях в различных мышцах в зависимости от близости к первичному уровню сегментарного поражения, а также от проксимальной или дистальной локализации мышцы. Весьма характерным электрофизиологическим признаком болезни двигательного нейрона являются потенциалы фасцикуляций, в особенности если они имеют увеличенные длительность и полифазию и регистрируются в мышцах, в которых присутствует комбинация признаков острой и хронической денервации. Количественное распределение фасцикуляций в различных мышцах варьирует. Отсутствие потенциалов фасцикуляций вызывает сомнения в диагнозе болезни двигательного нейрона, но не исключает его. Следует помнить об относительной специфичности фасцикуляций. Потенциалы фасцикуляций с нормальными характеристиками возникают у здоровых людей («доброкачественные фасцикуляций»), а потенциалы фасцикуляций с патологическими характеристиками регистрируются и при других нервно-мышечных заболеваниях, сопровождающихся денервацией, в том числе при моторных полиневропатиях, от которых в первую очередь надо дифференцировать БАС.

Стимуляционная ЭМГ в начальных стадиях БАС либо не выявляет патологии, либо выявляет минимальную патологию в проекции первичного уровня сегментарного поражения. При исследовании СРВ по двигательным волокнам нервов при БАС иногда выявляют ее снижение не более чем на 30% от нормы, при этом параметры М-ответа не меняются. При выраженных клинических изменениях СРВ по двигательным волокнам снижается более чем на 30%, как и диапазон распределения F-ответов, и амплитуда М-ответа. СРВ по чувствительным волокнам грубо пораженных периферических нервов не меняется, как и амплитуда потенциала действия чувствительного нерва (если у больного нет сопутствующей сенсорной полиневропатии). В протокол стимуляционной ЭМГ входит обследование двух нервов на верхней конечности (двигательных и чувствительных волокон) и трех нервов на нижней конечностей (двух двигательных и одного чувствительного) с наиболее пораженной стороны. На менее пораженной стороне можно обследовать по одному нерву на руке и ноге.

Для БАС характерно увеличение времени центрального моторного проведения более 30% при ТКМС.

К признакам, не характерным для БАС, по данным стимуляционной ЭМГ, относят:

наличие блоков проведения (то есть снижение амплитуды проксимального М-ответа более чем на 25% и длительности более 15% от таковых дистального ответа — полный блок либо снижение амплитуды проксимального ответа более 50% в сочетании с длительностью более 115% таковой дистального М-ответа — частичный блок);

снижение СРВ по двигательным волокнам более чем на 30% и увеличение дистальной латентности более чем на 30%;

увеличение диапазона распределения F-ответов и латентности Н-рефлекса более чем на 30%;

декремент М-ответа, превышающий 20% при ритмической стимуляции нервов;

нормальный паттерн интерференционной ЭМГ в мышце с наличием пареза.

Нейровизуализация

МРТ головного и спинного мозга необходимы для дифференциальной диагностики БАС с потенциально излечимых и/или имеющих доброкачественный прогноз заболеваний.

При МРТ головного и спинного мозга у больных БАС в 17-67% случаев выявляют признаки дегенерации пирамидных трактов, что более характерно для классического и пирамидного вариантов БАС. К другим признакам относят атрофию моторной коры головного мозга. У больных с клинически достоверным БАС и наличием бульбарного и/или псевдобульбарного синдромов роль нейровизуализации не существенна.

Лабораторные исследования

Единственный лабораторный метод, позволяющий подтвердить диагноз БАС, молекулярногенетический анализ гена супероксиддисмутазы-1. Наличие мутации этого гена у больного с подозрением на БАС позволяет отнести его в высокодостоверную диагностическую категорию «клинически достоверного лабораторно подтвержденного БАС».

К лабораторным параметрам, которые могут быть изменены у больных с типичными клиническими признаками БАС, относят:

повышение КФК не более чем в 10 раз от нормальной величины, повышение КФК в 2-3 раза отмечено у 50% больных, что особенно характерно для больных с поясничным дебютом и больных с сегментарно-ядерным вариантом болезни двигательного нейрона, когда имеет место миолиз крупных мышечных массивов;

незначительное повышение АЛТ, ACT и ЛДГ;

незначительное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (связанное с миоли- зом);

повышение уровня бикарбоната и гипохлоремия (в связи с развитием дыхательного алкалоза при дыхательной недостаточности);

повышение уровня белка в ликворе не более 1 г/л.

Биопсия скелетной мышцы, периферического нерва и других тканей не обязательна при диагностике болезни двигательного нейрона, за исключением тех случаев, когда имеются клинические, нейрофизиологические и нейрорентгенологические данные, не характерные для заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели терапии

Замедлить прогрессирование болезни и продлить период заболевания, при котором больной не нуждается в постоянном постороннем уходе.

Уменьшить выраженность отдельных симптомов болезни и поддерживать стабильный уровень качества жизни.

Показания к госпитализации

Первичное обследование.

Проведение чрескожной эндоскопической гастростомии.

Этико-деонтологические аспекты ведения больных боковым амиотрофическим склерозом

Лекарственная терапия

Патогенетическая терапия

Единственный препарат, достоверно замедляющий прогрессирование БАС, рилузол – пресинаптический ингибитор высвобождения глутамата. Применение препарата позволяет продлить жизнь больным в среднем на 3 мес. Рилузол показан больным с достоверным или вероятным БАС при исключении у них других вероятных причин поражения периферических и центральных мотонейронов, с длительностью болезни менее 5 лет, форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) более 60%, без трахеостомии. Больным с возможным БАС длительностью менее 5 лет, ФЖЕЛ <60% и трахеостомией для предотвращения аспирации без зависимости от аппарата ИВЛ рилузол, согласно мнению экспертов, также может быть показан. Препарат назначают в дозе 100 мг в день вне связи с приемом пищи. Каждые 3 мес необходимо мониторировать уровень АЛТ, ACT и ЛДГ из-за риска развития лекарственного гепатита. Концентрация рилузола в сыворотке крови несколько ниже у мужчин и курильщиков, поэтому рекомендуется уменьшить количество выкуриваемых сигарет или прекратить курение. Рилузол следует принимать пожизненно.

Основным фатальным симптомом БАС является дыхательная недостаточность, которая возникает в результате пареза и атрофии диафрагмы и вспомогательной дыхательной мускулатуры либо дегенерации дыхательного центра продолговатого мозга. Раньше всего они присоединяются при прогрессирующем бульбарном параличе, диффузном и грудном дебюте БАС. В последнем случае они наступают быстрее, чем при шейном дебюте, в силу первоначального поражения вспомогательной, а затем и основной дыхательной мускулатуры. При шейном дебюте БАС слабость основной дыхательной мускулатуры, как правило, длительно компенсируется функцией вспомогательной. У больных БАС развивается связанная с уменьшением вентилируемой поверхности легких рестриктивная дыхательная недостаточность, которая впоследствии переходит в рестриктивно-обструктивную из-за нарушения пассажа трахеобронхиального секрета. При бульбарном дебюте БАС имеет место обратная ситуация, когда обструктивная дыхательная недостаточность переходит в смешанную за счет присоединения рестриктивного компонента. Ранними признаками дыхательных нарушений являются такие симптомы, как яркие сны, утренняя разбитость, неудовлетворенность сном и дневная сонливость. Чтобы обнаружить ранние нарушения дыхания, проводят спирографию и полисомнографию. При наличии апноэ во время сна назначают флуоксетин по 20 мг на ночь в течение 3 мес. В дальнейшем рекомендуют применять аппараты периодической неинвазивной вентиляции (BiPAP). К сожалению, данные приборы являются дорогостоящими и поэтому малодоступными. Длительность сеансов составляет от 2 ч при легких нарушениях до 20 ч, включая ночное время, при тяжелых. Проводят пикфлуометрию, определение газов крови, кислородотерапию. Показано, что неинвазиная вентиляция легких, начатая до падение ФЖЕЛ <60%, может продлить жизнь при БАС на 1 год. Гипербарическая оксигенация не эффективна. При потребности во вспомогательном дыхании свыше 20 ч ставят вопрос о переходе на инвазивную ИВЛ.

Потребность в трахеостомии и ИВЛ является сигналом к приближению летального исхода. В качестве аргументов против проведения ИВЛ при болезни двигательного нейрона можно рассматривать маловероятность того, что будет снят пациент с аппарата, технические сложности и высокую стоимость ухода за пациентом, зависимым от аппарата ИВЛ, развитие экстрамоторных нарушений у больных, находящихся на ИВЛ (деменция, мозжечковые, экстрапирамидные, чувствительные, тазовые расстройства), а также постреанимационные осложнения (постгипоксическая энцефалопатия, пневмония, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, пролежни). В США стоимость ухода за больным, находящимся на ИВЛ в домашних условиях, составляет 200 000 долларов в год. Аргументами за проведение ИВЛ является желание отдельных пациентов продлить себе жизнь, а также редкие случаи сохранения когнитивных функций и даже частичной работоспособности у ряда больных БАС после перевода их на ИВЛ. В Японии на ИВЛ переводятся 80% больных БАС, в США — 10%, в Великобритании — 1%. Ни в одной стране мира ИВЛ не входит в медицинскую страховку, она проводится только за счет семьи больного на дому или в условиях хосписа. Кроме того, перевод на ИВЛ при БАС осуществляется лишь в том случае, если пациент в присутствии юриста и законного представителя оговорил условия отключения от аппарата. Клиническими показаниями к переводу на ИВЛ является изолированный бульбарный синдром с дыхательными нарушениями или изолированная спинальная дыхательная недостаточность с тетрапарезом, но без бульбарных нарушений. При наличии тетрапареза и бульбарных нарушений, т.е. «синдрома запертого человека», перевод на ИВЛ не показан. Экстренный перевод на ИВЛ, если невозможно получить указания больного по поводу дальнейшей тактики, не проводят.

Литература

В.И. Скворцова, Г.Н. Левицкий. М.Н. Захарова

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бисага Г.Н., Грязева И.В., Климович В.В. / Диагностическая информативность определения свободных легких цепей иммуноглобулинов при рассеянном склерозе. // Сборник “Нейроиммунопатология на пороге XXI века». – СПб. – 1993. - С.10-13.

Бисага Г.Н., Поздняков А.В. /Инструментальная диагностика рассеянного склероза. в кн. под ред. Завалишина И.А., Головкина В.И. Рассеянный склероз.// М. – 2000. - С.148-180.

Гусев Е.И., Беляева И.А., Чехонин В.П. и соавт. / Сравнительный клинико-иммунохимический анализ ремиттирующего и вторично-прогрессирующего течения рассеянного склероза. // Ж. Неврологии и психиатрии. – 2000. - №6. – С.51-57.

Гусев Е.И., Бойко А.Н. / Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. // М. - изд-во ООО «Губернская медицина». – 2001. – 128с.

Гусев Е.И., Демина Т.Л. / Рассеянный склероз // Consilium Medicum. – Т. 2. - №2. - 2000.

Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. / Рассеянный склероз. // М. – 1997. - 464с.

Демина Т.Л., Гусев Е.И., Бойко А.Н., Пинегин Б.В. / Цитокины в иммунопатогенезе рассеянного склероза. // Ж. Невропатологии и психиатрии. - №5. – 1997. - С.68-73.

Демина Т.Л., Бойко А.Н., Пинегин Б.В., Гусев Е.И. / “Диагностика и лечение демиелинизирующих заболеваний нервной системы”. // Ярославль. - 1998. – С. 26-35.

Жулёв Н.М., Скоромец А.А., Трофимова Т.Н., Тотолян Н.А. / Современная диагностика рассеянного склероза. // СПб: СПбМАПО. – 1998. – 28с.

Калашникова А.А., Калинина Н.М., Бисага Г.Н., Давыдова Н.И. / Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных РС. // «Нейроиммунология» (материалы X Всероссийской коференции). – СПб. – 2001. - С.123.

Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. / Нейроиммунопатология. // М. - 1997. – 283с.

Марков Д.А., Леонович А.Л. / Рассеянный склероз. // М.: Медицина. - 1976. - 296 с.

Николаева Н.В., Нагелькеркен Л., Петров А.М., Столяров И.Д. / Особенности цитокинового профиля при рассеянном склерозе. // «Нейроиммунология» (материалы X Всероссийской коференции). – СПб. – 2001. С.197-199.

Столяров И.Д. / Взаимодействие нервной и иммунной систем при органических поражениях структур головного мозга. // Дисс… докт. мед. наук. – СПб. - 1996. – 221с.

Столяров И.Д., Головкин В.И., Огурцов Р.П. и др. / Клинико-иммунологический мониторинг больных рассеянным склерозом. // Нейроиммунология. Нейроимидж. (тез. докл. конф.) – СПб. - Лики России. - 1995. – С. 116-118.

Столяров И.Д., Осетров Б.А. / Рассеянный склероз (практическое руководство) // С-Пб.- изд. «ЭЛБИ-СПБ». – 2002. - 175с.

Столяров И.Д., Огурцов Р.П., Петров А.М., Рудас М.С., Вотинцева М.В., Ивашкова Е.В., Бисага Г.Н., Трофимова Т.Н., Бродская З.Л., Скворцова Т.Ю. / Характеристики демиелинизирующего процесса у пациентов с рассеянным склерозом. // Физиология человека. – 1999. - т.25. - №5. - С.31-34.

Тотолян Н.А. / Рассеянный склероз. Диагностика и лечение с позиции доказательной медицины. // Ж. Мир медицины. – 2000. - №5-6. - С. 34-37.

Тотолян Н.А., Лучакова О.В. / Антитела к галактоцереброзидам мозга в сыворотке и цереброспинальной жидкости больных рассеянным склерозом. // Журн. Неврологии и психиатрии – 1996. - №4. – С.75-77.

Фрейдлин И.С. / Иммунная система и ее дефекты. // СПб. - НТФФ “Полисан” – 1998. - 111 с.

Респираторные нарушения при болезни Шегрена.

Болезнь Шегрена (Н. Sjogren, шведский офтальмолог, 1899–1986) – БШ – системное аутоиммунное заболевание, относящееся к диффузным болезням соединительной ткани; характеризуется поражением многих секретирующих эпителиальных (экзокринных) желез, главным образом слюнных и слезных. Выделяют также синдром Шегрена (поражение слезных желез с развитием сухого кератоконъюнктивита и слюнных желез по типу паренхиматозного паротита), сопутствующий ревматоидному артриту, диффузным болезням соединительной ткани, гепатобилиарным заболеваниям и другим аутоиммунным болезням.

 Этиология

 Большинство исследователей рассматривают БШ как следствие иммунопатологических реакций на вирусную инфекцию, предположительно ретровирусную. В пользу возможного участия ретровирусов в развитии БШ свидетельствуют следующие факты:

 • инфекция и персистенция клеток иммунной системы, таких как лимфоциты CD 4+ и макрофаги, в потенциальных органах-мишенях, например, слюнных железах;

 • сходство между известными ретровирусными инфекциями (например, ВИЧ) и БШ;

 • развитие заболевания, напоминающего БШ у трансгенных мышей, имеющих HTLV – 1 + tax ген;

 • повышение содержания перекрестно реагирующих антител к антигенам ретровирусов;

 • изоляция ретровирусных элементов из культуры клеток, полученных из биоптатов слюнных желез больных БШ;

 • обнаружение антигенов, реагирующих с моноклональными антителами к некоторым антигенам ретровирусов, в лимфоидных инфильтратах при БШ.

 Косвенным доказательством вирусной этиологии БШ является сходство иммунологических нарушений (поликлональная b-клеточная активация, большое количество иммунных комплексов, снижение содержания сывороточного b2-микроглобулина, наличие кислотонеустойчивого интерферона, снижение количества интерлейкина-2 (ИЛ–2) и естественных киллерных клеток в крови при БШ и СПИДе, вызываемом известными ретровирусами, однако прямых доказательств вирусной этиологии заболевания пока не получено.

Патогенез

 Наиболее признанной является гипотеза аутоиммунного генеза БШ, в пользу которой свидетельствует частое обнаружение у больных как органоспецифических (к эпителию протоков слюнных желез и поджелудочной железы, париетальных клеток желудка, тиреоглобулину и др.), так и органонеспецифических аутоантител (например, ревматоидных и антинуклеарных факторов, антител к некоторым ядерным антигенам – SS-A/Ro и SS-B/La). Предполагается, что аутоиммунные нарушения при БШ имеют многофакторную природу и состоят из комбинации следующих элементов:

 • генетический контроль, связанный с активностью генов специфического иммунного ответа;

 • иммунный контроль, находящийся под влиянием Т-зависимых лимфоцитов;

 • возможная вирусная инфекция;

 • влияние половых гормонов на иммунную регуляцию;

 • влияние стресса на иммунный ответ.

 Случаи БШ у однояйцовых близнецов, значительная распространенность в семьях больных БШ других аутоиммунных нарушений, а также повышенная частота антигенов гистосовместимости DR 3 и В 8 у больных БШ указывают на генетическую детерминированность заболевания. Показано, что первоначально снижается активность Т-супрессоров, что приводит к повышению активности Т-хелперов и хронической стимуляции b-лимфоцитов.

Патоморфология

 Основным и патогномоничным морфологическим признаком БШ является лимфоплазматическая инфильтрация паренхимы секретирующих желез. Большинство клеток, инфильтрирующих железы, составляют Т-лимфоциты, в то время как на долю b-лимфоцитов приходится 20%, моноцитов, макрофагов и NK-клеток — не более 5%, 60–70% Т-лимфоцитов составляют клетки CD 4+. Лимфоидные инфильтраты синтезируют большое количество IgG, IgM, ревматоидных факторов, продуцируют большое количество ИЛ (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10), причем количество их прямо зависит от степени лимфоидной инфильтрации. У трети больных лимфоплазмоклеточная инфильтрация не ограничивается тканью секретирующих эпителиальных желез и принимает генерализованный характер с вовлечением в процесс мышц (миозит), легких (лимфоцитарные инфильтраты с развитием интерстициальной пневмонии или фокусов инфильтрации по типу псевдолимфомы), почек (интерстициальный нефрит), сосудов (продуктивный, продуктивно-деструктивный васкулит), вызывая функциональные изменения в пораженных органах с развитием разнообразных клинических проявлений. Вовлечение в процесс системы фагоцитирующих макрофагов у 5–10% БШ приводит к развитию злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, преимущественно b-клеточных лимфом и макроглобулинемии Вальденстрема.

Клиническая картина

 Клинические проявления БШ можно разделить на железистые и внежелезистые. Железистые симптомы обусловлены поражением секретирующих эпителиальных желез, характеризующимся главным образом их гипофункцией. Постоянным клиническим признаком поражения слезных желез при БШ является сухой кератоконъюнктивит, связанный со снижением секреции слезной жидкости. Больные жалуются на ощущения жжения, “царапины” и “песка” в глазах. Нередко отмечаются зуд век, покраснение, скопление в углах вязкого белого отделяемого.

 В начальной стадии болезни сухость во рту появляется только при физической нагрузке и волнении. В выраженной стадии сухость во рту становится постоянной, сопровождается потребностью запивать сухую пищу, желанием увлажнить рот во время разговора. Слизистая оболочка полости рта становится ярко-розовой, легко травмируется. Свободной слюны мало, она пенистая или вязкая. Язык сухой. Губы покрыты корочками, отмечаются явления ангулярного стоматита, глоссита, может присоединяться вторичная инфекция, в том числе грибковая и вирусная. Характерен множественный пришеечный кариес зубов. Поздняя стадия проявляется резкой сухостью полости рта, невозможностью говорить, проглатывать пищу, не запивая ее жидкостью. Губы у таких больных сухие, в трещинах, слизистая оболочка полости рта с явлениями ороговения, язык складчатый, сосочки его атрофичны, свободная слюна в полости рта не определяется. Наблюдается частичная или полная адентия вследствие прогрессирования кариеса зубов.

 Сухость носоглотки с образованием сухих корок в носу, в просвете слуховых труб может приводить к временной глухоте и развитию отита. Сухость глотки, а также голосовых связок обусловливает осиплость голоса.

 Развивается субатрофический (или атрофический) ринофаринголарингит.

 Частыми осложнениями являются вторичные инфекции: синуситы, рецидивирующие трахеобронхиты и пневмонии.

 Различные поражения дыхательных путей наблюдаются у 50% больных.

 При целенаправленном рентгенологическом и функциональном обследовании у 2/3 больных выявляются признаки поражения легких. Сухость в горле, першение и царапание, сухой кашель и одышка являются наиболее частыми жалобами. Одышка чаще свидетельствует о поражении легочной паренхимы (интерстициальная пневмония и интерстициальный фиброз). Сравнительно редко при БШ наблюдаются рецидивирующие сухие и выпотные плевриты.

Лабораторные исследования

 Наиболее информативными лабораторными показателями при БШ являются высокая СОЭ, лейкопения, гипергаммаглобулинемия (80–70%), наличие антинуклеарных и ревматоидных факторов (90–100%), а также антител к растворимым ядерным антигенам SS-A/Ro и SS-B/La (60–100%). У трети больных обнаруживаются криоглобулины, которые могут быть поликлональными или моноклональными в зависимости от иммуноглобулинов, входящих в их состав. Моноклональные иммуноглобулины (IgM и IgA) с легкими цепями обнаруживаются в криопреципитатах и биоптатах слюнных желез в ранних стадиях заболевания, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики между БШ с трансформацией в злокачественную лимфому и доброкачественной лимфопролиферацией при этом заболевании.

Диагноз

 Целесообразно учитывать различные сочетания следующих симптомов:

 • артралгии или (реже) неэрозивный артрит мелких суставов кистей;

 • рецидивирующий паротит и постепенное увеличение околоушных желез;

 • сухость слизистой оболочки полости рта (носоглотки) и быстрое развитие множественного, преимущественно пришеечного, кариеса зубов;

 • рецидивирующий хронический конъюнктивит;

 • синдром Рейно;

 • стойкое повышение СОЭ (свыше 30 мм/ч);

 • гипергаммаглобулинемия (свыше 20%);

 • наличие ревматоидного фактора в крови (титр более 1: 80).

 Хотя ни один из этих признаков, взятый в отдельности, не является специфичным для БШ, наличие четырех признаков и более позволяет в 80–70% случаев заподозрить и в дальнейшем с помощью специальных методов исследования подтвердить диагноз БШ.

Критерии диагноза БШ

 • Сухой кератоконъюнктивит:

 а) снижение слезовыделения после стимуляции нашатырным спиртом, тест Ширмера (менее 10 мм/5 мин);

 б) окрашивание эпителия конъюнктивы и роговицы бенгальским розовым или флюоресцеином с последующей биомикроскопией.

 • Паренхиматозный паротит:

 а) обнаружение полостей более 1 мм при сиалографии;

 б) уровень стимулированной секреции слюны менее 2,5 мл/5 мин;

 в) очагово-диффузная, диффузная лимфоплазмоклеточная инфильтрация в биоптатах слюнных желез нижней губы.

 • Лабораторные признаки системного аутоиммунного заболевания:

 а) положительный ревматоидный (антинуклеарный) фактор;

 б) обнаружение Ro/La антиядерных антител.

 Диагноз определенной БШ может быть поставлен при наличии трех критериев и исключении других диффузных болезней соединительной ткани, ревматоидного артрита и аутоиммунных гепатобилиарных заболеваний.

Лечение

Основное место в лечении БШ принадлежит кортикостероидам и цитостатическим иммунодепрессантам (хлорбутин, циклофосфамид).

 В начальной стадии заболевания при отсутствии признаков системных проявлений и умеренных нарушениях лабораторных показателей целесообразно длительное лечение преднизолоном в малых дозах (5–10 мг/день). В выраженной и поздней стадиях заболевания при отсутствии признаков системных проявлений необходимо назначение преднизолона (5–10 мг/день) и хлорбутина (2–4 мг/день) с последующим длительным, в течение нескольких лет, приемом поддерживающих доз преднизолона (5 мг/день) и хлорбутина (6–14 мг/нед). Такая схема может быть использована для лечения больных в начальных стадиях заболевания при наличии выраженных нарушений лабораторных показателей активности процесса, а также криоглобулинемии без четких признаков системных проявлений. При наличии системных проявлений, независимо от стадии заболевания, гормональные и цитотоксические препараты используются в значительно более высоких дозах с учетом тяжести системных проявлений.

 Пульс-терапия высокими дозами преднизолона и циклофосфана (1000 мг 6-метилпреднизолона внутривенно ежедневно в течение трех дней подряд и однократное внутривенное введение 1000 мг циклофосфана) с последующим переводом на умеренные дозы преднизолона (30–40 мг/день) и цитостатиков (хлорбутин 4-6 мг/день или циклофосфамид 200 мг внутримышечно 1–2 раза в неделю) при отсутствии гепатотоксического воздействия является наиболее эффективным методом лечения больных с тяжелыми системными проявлениями БШ, как правило, хорошо переносится больными и позволяет избежать многих осложнений, связанных с длительным приемом высоких доз преднизолона и цитостатиков. Экстракорпоральные методы лечения (гемосорбция, криоадсорбция, плазмаферез, двойная фильтрация плазмы) в комбинации с пульс-терапией наиболее эффективны при лечении больных БШ с язвенно-некротическим васкулитом, гломерулонефритом, полиневритом, миелополирадикулоневритом, цереброваскулитом, обусловленными криоглобулинемией.

 Параллельно проводят симптоматическую терапию офтальмологических, стоматологических, гастроэнтерологических и других проявлений заболевания.

Литература:

 1. В.И. Васильев, М.В. Симонова, Т.Н. Сафонова. Болезнь Шегрена // Руководство по внутренним болезням “Ревматические болезни”, под рук. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М., “Медицина”, 1997;196–210.

 2. International Seminar on SjЪurgren’s Syndrome. Editors R.Manthorpe, J.U. Prause. Scand Jorn of Rheum 1986;61:1–291.

 3. Sjogren’s Syndrome. Clinical and Immunologicai Aspects. Editors N. Talal, Moutsopoulos HM, Kassan SS. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1987;1–299.

 4. Siogren’s Syndrome. State of the art. Kugler Publications. Amsterdam/New York. Editors Homma M., Sugaj S., Tojo T., Miysaka N., Akizuki M. 1994;1–615.

 5. Fifth International Symposium on SjЪgren’s Syndrome. Fox RI. Arthritis Rheum 1996;39 (2):195–6.

Респираторные нарушения при гранулематозе Вегенера

Гранулематоз Вегенера (ГВ) — заболевание из группы системных васкулитов, характеризующе- еся развитием некротизирующего гранулематоз- ного воспаления и некротизирующего васкулита с преимущественным поражением верхних ды- хательных путей, легких и почек (Насонов Е.Л. и др., 1999).

Эпидемиология

 Предполагается роль вирусной инфекции, неорганических химических веществ (Семенко- ва Е.Н., 2001). В последнее время увеличилась частота заболеваемости. ГВ встречается теперь во всех возрастных группах, но преимуществен- но в среднем возрасте, соотношение мужчин и женщин — 3 : 2.

Классификация

 Различают три клинических ва- рианта ГВ: локальный, ограниченный, генерали- зованный. Характерна триада признаков: 1) не- кротизирующий гранулематозный васкулит верхних дыхательных путей; 2) гломерулоне- фрит; 3) системный некротизирующий васкулит с поражением артерий мелкого калибра и веноз- ного русла. Все это позволяет предположить диагноз ГВ (Ярыгин Н.Е. и др., 1980).

Номенклатура системных васкулитов (Arthritis Rheum, 1994; 37: 187-192):

1. Васкулиты крупных сосудов

Гигантоклеточный артериит

Артериит

Такаясу

2. Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра

Узелковый полиартериит

Болезнь Кавасаки

3. Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра

Гранулематоз Вегенера\*

Микроскопический полиангиит\*

Синдром Чардж-Стросса\*

Пурпура Шенлейна-Геноха

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит

\* - ANCA-ассоциированные васкулиты

На конференции в Chapel Hill была выделена группа первичных системных васкулитов с преимущественным поражением органов дыхания. В данную группу включили гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит и синдром Чардж-Стросса. Гранулематозный воспалительный процесс характеризуется вовлечением в патологический процесс сосудов мелкого и среднего размеров (капилляров, венул, артериол, артерий), а также обнаружением у больных антител ANCA.

Клиническая картина

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.

• Системные васкулиты должны исключаться у всех больных с лихорадкой, похуданием и признаками полиорганного поражения (сосудистая пурпура, множественный мононеврит, мочевой синдром).

• 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.), тяжелом атеросклеротическом поражении сосудов.

• Необходимость в своевременной диагностике заболевания продиктована потребностью в раннем (до развития необратимого поражения жизненно важных органов) назначении агрессивной терапии.

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (1990) наличие у больного двух и более из четырех критериев, приведенных ниже, является подтверждением диагноза ГВ:

• эрозивно-некротическое воспаление в носу и ротоглотке;

• рентгенологические изменения (узлы, инфильтраты и полости в легких);

• гематурия, обнаруженная при анализе мочи;

• гранулематозное воспаление, выявленное при биопсии.

Данные биопсии играют решающую роль. Наличие у больного двух и более критериев позволяет поставить диагноз гранулематоза Вегенера с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.

Диагноз

Диагноз заболевания основывается на детальном клиническом обследовании больного и исключении других заболеваний, обязательно подтверждается данными биопсии тканей или результатами инструментальных и лабораторных методов обследования. В каждом конкретном случае болезнь следует классифицировать согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (1990 г.), которые, однако, предназначены для эпидемиологических исследований, а не для диагностики системных васкулитов, особенно на ранних стадиях болезни.

Основные клинические проявления

• Общие (конституциональные) симптомы: все формы васкулитов.

• Недеструктивный олигоартрит: узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарга–Стросса, пурпура Шенлейна–Геноха.

• Поражение кожи:

– сетчатое ливедо, дигитальные инфаркты, язвы, узелки: узелковый полиартериит, синдром Чарга–Стросса, гранулематоз Вегенера;

– пальпируемая пурпура: любая форма васкулита, за исключением гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу.

• Множественный мононеврит: узелковый полиартериит, криоглобулинемический васкулит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарга–Стросса.

• Поражение почек:

– ишемическое поражение: узелковый полиартериит, артериит Такаясу;

– гломерулонефрит: микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, криоглобулинемический васкулит, синдром Чарга–Стросса, пурпура Шенлейна–Геноха.

• Поражение ЛОР–органов: гранулематоз Вегенера, реже микроскопический полиангиит и синдром Чарга–Стросса.

• Поражение легких: гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит, синдром Чарга–Стросса.

• Бронхиальная астма или аллергический ринит: синдром Чарга–Стросса.

Оценка активности

• 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 [5].

• В зависимости от активности выделяют следующие фазы заболевания:

– полная ремиссия – отсутствие признаков активности (общий счет 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 (легких, почек, ЦНС, сердечно–сосудистой системы). При этом отмечается увеличение общей суммы на 6 и более баллов и требуется назначение адекватной терапии (глюкокортикоидов 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

• Печеночные 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 гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, синдром Чарга–Стросса;

– криоглобулины – для подтверждения диагноза криоглобулинемический васкулит;

– АФЛ – 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–Барра, парвовируса В19 – по мере необходимости.

Морфологическое исследование

Обязательный компонент постановки диагноза (диагностические критерии) при узелковом полиартериите, гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите, синдроме Чарга–Стросса, гигантоклеточном артериите.

Инструментальное обследование

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 динамики и распространения воспалительного процесса.

Ультразвуковая допплерография: поражение сосудов при артериите Такаясу и облитерирующем тромбангиите.

R–графия легких: диагностика поражения леких при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангиите, синдроме Чарга–Стросса

Компьютерная и магнитно–резонансная томография: определение локализации процесса при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиангиите, гигантоклеточном артериите, артериите

Показания для консультации ревматолога:

• Наличие любых клинических проявлений, позволяющих заподозрить системный васкулит

Показания для консультации других специалистов:

Ведение больных системными васкулитами требует мультидисциплинарного подхода.

• Дерматолог: васкулит с поражением кожи

• Невропатолог: при выявлении неврологических симптомов

• Офтальмолог: при поражении глаз у пациентов с синдромом Бехчета, гранулематозом Вегенера, артериитом Такаясу, гигантоклеточным артериитом

• Отоларинголог: при поражении ЛОР–органов при гранулематозе Вегенера

• Нефролог: поражение почек при системных некротизирущих васкулитах

• Пульмонолог: поражение легких при гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите, синдроме Чарга–Стросса

• Инфекционист и фтизиатр: носительство вирусов гепатита В и С, развитие оппортунистических инфекций, туберкулеза

• Сосудистый хирург: поражение сосудов при артериите Такаясу

• Хирург: развитие абдоминального болевого синдрома при артериите Такаясу, узелковом полиартериите, геморрагическом васкулите

Показания для госпитализации в ревматологическое отделение:

• Уточнение диагноза и оценка прогноза

• Подбор терапии

• Обострение заболевания

• Развитие осложнений

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 Чарга–Стросса: прогноз заболевания зависит от степени дыхательной недостаточности, генерализации васкулита (полинейноратия, гломерулонефрит); 5–летняя выживаемость составляет до 80%

Лечение

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.

К основным группам ЛС, используемым при системных васкулитах, относятся глюкокортикоиды и цитостатики (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн) [6,7,8,9,10,11]. При ряде форм системных васкулитов используются экстракорпоральные методы очищения крови (плазмаферез) и введение внутривенного иммуноглобулина [8,9,10].

Тактика назначения глюкокортикоидов:

• В начале заболевания глюкокортикоиды обычно назначают в несколько приемов в дозе 1 мг/кг/сут., а затем (через 7–10 дней) при положительной динамике клинических и лабораторных показателей переходят на однократный прием в утренние часы.

• Длительность подавляющей терапии глюкокортикоидами составляет не менее 3–4–х недель.

• 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 1 года до 3–5 лет.

• Пульс–терапия:

– применяют у больных, рефрактерных к стандартнойтерапии;

– применяют для индукции ремиссии васкулита и для подавления его обострений (эскалационная терапия).

Циклофосфамид

• 1–2 мг/кг/сут. (перорально) в течение 10–14 дней с последующим снижением в зависимости от уровня 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: концентрация лейкоцитов не должна быть ниже 3000–3500/мм3, а нейтрофилов – 1000– 1500/мм3. В начале лечения целесообразно мониторировать концентрацию лейкоцитов через день, а после стабилизации их количества – не реже одного раза в 2 нед.

• Имеются данные об эффективности интермиттирующей терапии высокими дозами циклофосфамида (в сочетании с глюкортикоидами) и уменьшении на ее фоне числа побочных эффектов данного препарата (500–700 мг/м2 ежемесячно в течение 6–12 мес.). Однако при гранулематозе Вегенера этот режим ассоциируется с высокой частотой обострений [12].

• У пациентов с почечной недостаточностью (сывороточный креатинин > 500 ммоль/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, легочных инфекционных осложнений и рака мочевого пузыря при гранулематозе Вегенера), определяющих высокую инвалидизацию и смертность.

Азатиоприн

• Используется для поддержания ремиссии [13] при некротизирующих васкулитах: реже вызывает побочные эффекты, чем циклофосфамид [14].

• оптимальная доза – 1–3 мг/кг/сут.; поддерживающая доза – 50 мг/день.

Метотрексат

• Доза препарата – 12,5–17,5 мг в нед.

• В сочетании с глюкокортикоидами применяется для лечения гранулематоза Вегенера без быстропрогрессирующего нефрита и тяжелого поражения легких, как правило, при непереносимости циклофосфамида или для поддержания ремиссии заболевания [15,16,17].

В настоящее время в большинстве случаев при системных некротизирующих васкулитах (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит, синдром Чарга–Стросса) применяется комбинированная терапия глюкокортикоидами и цитостатиками [6,8,9,10].

• Индукционная терапия (4–6 мес.): циклофосфамид 2 мг/кг/сут. в течение 1 мес. (максимально 150 мг/сут.); снизить дозу на 25 мг, если больному > 60 лет (количество лейкоцитов должно быть > 4,0x109/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 тяжелое заболевание с повышением креатинина >500 ммоль/л или с легочными геморрагиями): 7–10 процедур плазмафереза в течение 14 дней (удаление плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее равным объемом 4,5–5%–ного 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 у больных гранулематозом Вегенера [22,23].

Циклоспорин А

• В начальной дозе 5 мг/кг/сут. с последующим снижением до 2 мг/кг/сут. эффективнее колхицина в отношении подавления прогрессирования увеита при болезни Бехчета [24], а в дозе 2,5 мг/кг/сут. более эффективен, чем пульс–терапия циклофосфамидом [25].

• Иногда используется для поддержания ремиссии при гранулематозе Вегенера при неэффективности других видов терапии, 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 [26].

Сульфаметоксазол/триметоприм

• Имеются сообщения об использовании сульфаметоксазола/триметоприма (160/800 мг 2 раза в сутки) для поддержания ремиссии у больных гранулематозом Вегенера [27], в первую очередь при ограниченных формах (поражение ЛОР–органов) и в раннюю фазу заболевания [28]; в дозе (160/800 мг 3 раза в неделю) применяется для профилактики инфекционных осложнений, вызываемых P.carinii, на фоне иммуносупрессивной терапии метотрексатом в период поддержания ремиссии заболевания [29].

• Применение препарата в качестве монотерапии или в сочетании с преднизолоном неэффективно для поддержания ремиссии при генерализованной форме гранулематоза Вегенера.

Колхицин

• При болезни Бехчета назначение колхицина (0,5–1,5 мг/сут.) уменьшает частоту и тяжесть обострений заболевания и его прогрессирование [30].

Противовирусные препараты

• При наличии маркеров репликации вируса гепатита В показано назначение препаратов интерферона [31] (реальдерон, рекомбинантный генно–инженерный интерферон–a), ламивудина [32] в дозе 100 мг/сут. (длительностью до 6 месяцев) в сочетании с глюкокортикоидами и плазмаферезом.

• Инфекция вирусом гепатита С (HCV) при криоглобулиемическом васкулите: препараты интерферон–a, рибавирин в сочетании с глюкокортикоидами, цитостатиками и плазмаферезом (в зависимости от степени тяжести состояния) [10, 32].

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 атериите Такаясу [11], облитерирующем тромбангиите [33], развитии необратимых (периферическая гангрена) изменений тканей; субглоточном стенозе при гранулематозе Вегенера (механическая дилатация трахеи в сочетании с местным введением глюкокортикоидов) [34].

Литература

1. Koldingsnes W., Nossent H. Epidemiology of Wegener’s granulomatosis in northern Norway. Arth.Rheum. 2000; 43: 2481–2487.

2. Watts R.A., Lane S.E., Bentham G., Scott D.G.I. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten–year study in the United. Arth.Rheum. 2000; 43: 414–419.

3. Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M., Ayme S. Prevalemces of polyarteritis nodosa, microscopic poliangiitis, Wegener’s granulomatosis and Churg–Strauss syndrome a French urban population in 2000: a capture–recapture estimate. Arth.Rheum. 2004; 51: 92–99.

4. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K., et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposed of an international consensus conference. Arthritis Rheum, 1994;37:187–192.

5. Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots RJ. et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotising vasculitis.Q.J.Med.,1994; 87: 671–678.

6. Jane D. Evidence–based treatment of systemic vasculitis. Rheumatology, 2000; 39:585–595.

7. Ling SM. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Clinical Guidance from ACP. 2003.

8. Thomas–Golbanov C., Sridharan S. Novel therapies in vasculitis. Expert. Opin. Investig. Drugs. 2001; 10:1279–1289.

9. Savage CO., Harper L., Ady D. Primary systemic vasculitis. Lancet, 1997; 349:553–558.

10. Gross W.L. New concept in treatment protocols for severe systemic vasculitis. Curr Opin Rheumatol, 1999; 11: 41–46.

11. Sabbadini M.G., Bozzolo E., Baldissera E. Bellone M. Takayasu’s arteritis: therapeutic strategies. J.Nephrol. 2001; 14:525–531.

12. Groot Kd., Adu D., Savage C.O. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA–associated vasculitis: meta–analysis and critical review. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:2018–2027.

13. 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; 9:842–852.

14. Jayne D.R., Rasmussen N., Andrassy K. et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies New.Ingl. J.Med. 2003; 349:36–44

15. Stone J.H., Tun W., Hellman D.B. Threatment of non–life threatening Wegener’s granulomatosis with methotrexate and daily prednisolone as the initial therapy of choice. J.Rheumatol. 1999; 26:1134–1139.

16. Sneller M.C., Hoffman G.S., Talar–Williams C. et al. An analysis of 42 Wegener’s granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. Arthr.Rheum. 1995; 38: 608–613.

17. 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; 114: 463–469.

18. Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Kerr G.S. et al. Treatment of glucocorticoid–resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate // Arthr.Rheum. – 1994. – Vol. 37. – P.578 – 582.

19. Danieli M.G., Cappelli M., Malcangi G. et al. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg–Strauss syndrome. Ann.Rheum.Dis. 2004; 63: 1649–1654.

20. 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; 20:261–268.

21. 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 // Arthr.Rheum. – 1992. – Vol. 35. – P.208 – 215.

22. 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; 10:1965–1971.

23. Langford C.A., Talar–Williams C., Sneller M.C. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the therapy of Wegener’s granulomatosis. Athr.Rheum. 2004; 51:278–283.

24. 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.

25. 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; 76:241–247.

26. Metzler C., Low–Friedrich I., Reinold–Keller E. et al. Leflunomide a new promising agent in maintenance of remission in Wagener’s granulomatosis. Clin.Exp.Immunol. 1998; 112:56.

27. Stegeman C.A., Cohen Tervaert J.W., de Jong P.E., Kallenberg C.G. Trimethoprim–sulfamethoxazole (co–trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener’s granulomatosis. Dutch Co–Trimoxazole Wegener Study Group. N.Engl.J. Med. 1996; 335:16–20.

28. Reinhold–Keller E., De Groot K., Rudert H. et al. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener’s granulomatosis depends on the phase of disease. Q.J.M. 1996; 89:15–23.

29. Chung J.B., Armstrong K., Schwartz J.S., Albert D. Cost–effectiveness of prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegner’s granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. Arthr. Rheum. 2000; 43:1841–1847.

30. Masuda K., Nakajima A., Urayama A. et al. Double–masked trial of cyclosporin versus colchicne and long– term open study of cyclosporin in Behcet`s disease.Lancet. 1989; 1:1093 – 1096.

31. Guillevin L., Cohen P. Management of virus–induced systemic vasculitides. Cur.Rheumatol.Rep. 2002; 4:60–66.

32. Guillevin L., Mahr A., Cohen P. et al. Short–term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus–related polyarteritis nodosa. Arthr.Rheum. 2004; 51: 482–487.

33. 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; 52: 2191 – 2202.

34. 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; 30:1017–1025.

35. 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. Arthr.Rheum. – 1995. – Vol.38. – P.1638 – 1645.

36. 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. Arthr.Rheum. 1997; 40:859 – 864.

37. 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. Arth.Rheum. 2004; 51: 264–268.

38. 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. – Р

Респираторные нарушения при системной красной волчанки

Системная красная волчанка — хроническое заболевание, связанное с развитием иммунопатологических реакций в организме. В последние десятилетия повсеместно обнаруживается тенденция к некоторому учащению случаев этого заболевания, которое поражает преимущественно женщин в возрасте 16—40 лет.

Этиология и патогенез

Большинство исследователей связывают учащение случаев этого заболевания с нерациональным применением лекарственных средств (сульфаниламидов, антибиотиков, противотуберкулезных средств), вакцин, сывороток, белковых препаратов (γ-глобулина), а также гемотрансфузий.

Возросшая аллергизация современного человека, его гиперергическая реакция на ряд вредных факторов играют далеко не последнюю роль в увеличении заболеваемости системной красной волчанкой. Обнаружено, что при этом заболевании имеются нарушения противовирусного иммунитета; выявлены вирусоподобные включения в эндотелии капилляров пораженных органов. Антигенные изменения ДНК клеток больного объясняют ее интеграцией с геномом вируса. Но эти данные не всегда можно однонаправленно трактовать, и вирусная этиология системной красной волчанки не вышла еще из рамок гипотезы.

В патогенезе заболевания решающая роль принадлежит аутоиммунным процессам, образованию аутоантител, в первую очередь антинуклеарных. Полагают, что волчаночный фактор оказывает деполимеризующее влияние на нуклеопротеиды клеточных ядер, в особенности на ДНК.

Согласно современным представлениям, волчаночный фактор при воздействии на нейтрофильные гранулоциты периферической крови приводит к возникновению волчаночных клеток (LE-клеток). Вначале в крови обнаруживаются нейтрофильные гранулоциты, лопасти ядер которых утрачивают взаимную связь, а затем, сливаясь друг с другом, образуют гомогенное образование — волчаночное тельце. Неповрежденный нейтрофильный гранулоцит фагоцитирует волчаночное тельце и превращается в волчаночную клетку. Кроме антиядерных образуются антитела к микросомам, лизосомам и другим органеллам клетки, к элементам крови и др.

Бурное образование антител некоторые авторы связывают с первичными нарушениями в иммунной системе, обусловленными как действием повреждающих факторов, так и генетической несостоятельностью ее. Считают, что начальным звеном является снижение или извращение функции Т-супрессоров. При этом происходит пролиферация «запрещенных» клонов иммунокомпетентных клеток с выработкой антител против органов и систем организма. Это приводит к деструкции тканевых структур, формированию новых антигенов, аутоантител, иммунных комплексов и т. д. Процесс приобретает характер порочного круга. Количество, размеры и биологические свойства иммунных комплексов, длительность их циркуляции накладывают отпечаток на течение, симптоматику и прогноз заболевания. С циркулирующими иммунными комплексами связывают многие клинические проявления болезни: лихорадку, полисерозит, изменения крови, нефропатию, лимфаденит, капиллярит, поражение кожи.

Определенную роль в патогенезе системной красной волчанки отводят эндокринному фактору, в частности функции яичников. Это подтверждается преимущественным заболеванием женщин, у которых обострение нередко связано с началом менструального цикла, беременностью, абортом и т. д. Факторами, провоцирующими заболевание (или его обострение), являются инсоляция, курортное и физиотерапевтическое лечение, оперативные вмешательства.

Патоморфология.

 Отмечается прогрессирующее поражение основного (межклеточного) вещества соединительной ткани с дегенерацией коллагена, фибриноидным некрозом, клеточными реакциями. Характерны изменения в сосудах в виде панваскулита. Поражаются многие органы и системы, причем изменения в них весьма характерны для системной красной волчанки: воспаление серозных оболочек, пристеночный эндокардит, изменения почечных клубочков в виде «проволочных петель», концентрический периваскулярный фиброз селезеночной артерии, сосудистый процесс в интерстициальной ткани легких (пневмонит) и др.

Клиническая картина

 По течению выделяют острую, подострую и хроническую формы системной красной волчанки.

Острая ферма начинается с высокой лихорадки интермиттирующего или гектического характера, явлений полиартрита, поражения кожи. Вскоре развиваются серозит, миокардит, нефрит. Может быть абдоминальный синдром, значительно отягощающий течение заболевания. Нередко поражается нервная система. Прогноз чаще неблагоприятный: даже при современных методах лечения большой процент больных погибает в течение нескольких месяцев (молниеносное течение) или 1—2 лет, и лишь у немногих удается добиться стойкой ремиссии.

Подострая форма протекает волнообразно: непродолжительные ремиссии или улучшения состояния сменяются обострениями. Начало, как правило, острое, но не столь тяжелое, как при острой форме; обострения, утяжеляющие состояние больных, протекают с лихорадкой, вовлечением в процесс все новых и новых органов и систем или усугубляют нарушения в уже пораженных органах (особенно почках). Ремиссии часто относительные (неполные) и неустойчивые. Средняя продолжительность жизни таких больных 5— 8 лет и лишь в небольшом проценте случаев более длительная.

При хронической форме могут отмечаться общая слабость, полиартралгия, эритема, субфебрильная температура, увеличение СОЭ, иногда лейкопения, анемия. В последующем развиваются преходящие нетяжелые изменения со стороны внутренних органов. Течение волнообразное, с длительными ремиссиями (особенно на фоне поддерживающей терапии). Обострения протекают нетяжело, с преобладанием того или иного синдрома и реже — с полисиндромной картиной. Заболевание длится годами, больные нередко длительно сохраняют трудоспособность. Однако постепенно, с каждым обострением ухудшается функция пораженных органов, в первую очередь почек, что приводит к утрате трудоспособности и инвалидности.

Клиника характеризуется большой полиморфностью. В начале заболевания наиболее часто отмечаются явления полиартрита (или полиартралгия), прогрессирующая общая слабость, высыпания на коже, повышение температуры тела.

Поражение суставов (чаще кистей, стоп, лучезапястных, голеностопных) носит мигрирующий характер; наблюдается припухлость их, болезненность, но без ощущения утренней скованности. Иногда поражению суставов сопутствует стойкая миалгия.

Довольно часто уже в этом периоде отмечается лейкопения (стойкая или преходящая), увеличение СОЭ.

Заболевание может начаться и с высокой лихорадки (ежедневное по вышение температуры тела до 38,5— 39,5 °С), выраженных симптомов интоксикации (боль в мышцах, озноб: общая слабость, признаки сосудистой недостаточности и др.).

Реже начальным проявлением системной красной волчанки является поражение какого-либо органа или системы (экссудативный плеврит, полисерозит, нефрит, нефротический синдром, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия и др.).

Дальнейшее развитие заболевания в значительной мере зависит от лечебной тактики: отсутствие патогенетической терапии, а еще в большей степени назначение недостаточно обоснованного лечения (физиотерапевтические процедуры, анальгетики, антибиотики, витамины группы В и .др.) могут утяжелить течение заболевания, так как больные системной красной волчанкой склонны к гиперергическим аллергическим реакциям, в том числе и на введение лекарственных средств. Лихорадка приобретает «септический» характер. Усиливается боль в мышцах и суставах, поражаются внутренние органы. При системной красной волчанке нет ни одного органа, который не мог бы быть вовлечен в патологический процесс. Отсюда и название болезни, и большая полиморфность клинической картины.

Поражение органов дыхания проявляется чаще всего в виде плеврита, сухого или с небольшим, быстро рассасывающимся экссудатом. Может развиться острый пневмонит (поражение интерстициальной ткани легких), сопровождающийся кашлем, цианозом, болью в грудной клетке. При физическом обследовании над участком поражения определяются укорочение перкуторного звука и мелкопузырчатые влажные хрипы, иногда звучные, трескучие. При рентгенологическом исследовании — усиление легочного рисунка, дисковидные ателектазы, иногда очаговоподобные тени, высокое стояние диафрагмы. В отдельных случаях может наблюдаться распад легочной ткани с образованием тонкостенных каверн. Изменения в легких характеризуются быстрым распространением, лабильностью, склонностью к миграции. К волчаночным изменениям в легких может присоединиться и вторичная инфекция.

Диагностика

Изменения крови при системной красной волчанке разнообразны. Наиболее характерна лейкопения со сдвигом лейкограммы до миелоцитов и лимфопения. Количество лейкоцитов может снижаться до 1 Г/л. Анемия и тромбоцитопения, как правило, умеренные, иногда приобретают характер ведущего симптома. Анемия может носить характер гемолитической, аутоиммунной, протекающей с желтухой, ретикулоцитозом, положительной реакцией Кумбса, нормобластической гиперплазией костного мозга. Тромбоцитопения с клиническими проявлениями синдрома Верльгофа (тромбоцитопеническая пурпура) также иногда является основным либо даже изолированным ранним проявлением системной красной волчанки.

Увеличение периферических лимфоузлов встречается довольно часто, иногда в сочетании с увеличением селезенки и печени как проявление реакции системы мононуклеарных фагоцитов.

Биохимические исследования крови выявляют диспротеинемию (гипоальбуминемия, гиперглобулинемия за счет ит и у- фракций), увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов. Диагностическое значение имеет обнаружение антител к ДНК, LE-клеток. У 70—80 % больных системной красной волчанкой LE-клетки выявляются в количестве не менее 10 на 1000 лейкоцитов.

Характерны стойкое и значительное увеличение СОЭ, положительные реакции, свидетельствующие об активности процесса (дифениламиновая, сиаловая и др.), появление С-реактивного протеина, иногда — ложноположительная реакция Вассермана.

По совокупности клинических и лабораторных симптомов выделяют три степени активности системной красной волчанки (В. А. Насонова) (табл. 26).

Диагноз ставят на основании совокупности клинических и лабораторных данных. Наиболее признанными являются следующие диагностические критерии: 1. Эритематозное поражение кожи, в частности волчаночная «бабочка». 2. Синдром Рейно. 3. Алопеция. 4. Синдром фотосенсибилизации, 5. Артрит без деформации. 6. Изъязвления в полости рта или носоглотки. 7. Наличие LE-клеток. 8. Ложноположительная реакция Вассермана. 9. Протеинурия (свыше 3,5 г/сутки). 10. Плеврит и (или) перикардит. 11. Психоз и (или) судорожные припадки. 12. Лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия. Диагноз достоверен при наличии четырех признаков.

Некоторые авторы делят диагностические критерии на основные («главные», «большие») и вспомогательные («малые»). К первым относят волчаночный фактор, LE-клетки. лейкопению, анемию, тромбоцитопению; ко вторым — поражение орга нов (суставов, почек, легких, кожи и др.), иммунопатологические показатели, диспротеинемию и др. Диагноз достоверен при сочетании основных критериев или при наличии не менее двух основных и одного вспомогательного. В начальных стадиях заболевания диагноз нередко представляет существенные трудности.

Лечение.

 При острых и подострых формах, а также в период обострения лечение обязательно должно проводиться в условиях стационара с соблюдением вначале постельного режима. Пища должна быть высококалорийной, химически и термически щадящей, содержать повышенное количество белка (120—150 г) и витаминов, ограниченное — поваренной соли (3—5 г в сутки). Из лекарственных средств основное место занимают гликокортикостероиды, среди которых предпочтение отдают преднизолону, и лишь при острых формах или тяжелых обострениях, когда нужно быстро подавить активность процесса, прибегают к назначению дексаметазона. Доза определяется остротой течения, степенью активности, преобладающим поражением тех или иных органов.

При активности I, I—II степени, нетяжелом обострении, а также при хронической форме без выраженного поражения внутренних органов назначают преднизолон по 20—30 мг в день в сочетании с хингамином (делагилом, хлорохином) или гидроксихлорохином (плаквенилом). При преобладающем поражении суставов целесообразно к этим препаратам присоединить салицилаты (ацетилсалициловая кислота 3—4 г в день) или производные пиразолона (анальгин 2 г, бутадион 0,45 г в день и др.) либо индометацин (100—150 мг в день), ибупрофен (600—1000 мг в день).

При подострой форме, активности II степени, нетяжелых внесуставных проявлениях начальная доза преднизолона составляет 40—60 мг в день (или дексаметазона — 4—5 мг, триамцинолона — 32—40 мг).

Острая форма, активность III степени, тяжелые поражения внутренних органов требуют массивной терапии гликокортикостероидами: преднизолон 90—100 мг, дексаметазон — 6—8 мг, триамцинолон — 40—60 мг в день.

Лечение приведенными выше дозами преднизолона проводят до получения клинического и лабораторного эффекта, а затем постепенно (на 1,25—2,5 мг в 8—10 дней) снижают до поддерживающих (5—10— 20 мг); последние должны обеспечить стабильное удовлетворительное состояние больных без клинических и лабораторных признаков ухудшения функции органов, в первую очередь почек и сердца.

При всех формах и степенях активности больным назначают производные 4-аминохинолина: хингамин (делагил, хлорохин) по 0,25—0,5 г, гидроксихлорохин (плаквенил) по 0,2—0,6 г в день. Эти препараты следует принимать длительно, иногда до 1,5—2 лет, включая их в поддерживающую терапию (хингамин 0,25 г, гидроксихлорохин 0,2 г в день).

При тяжелом течении терапевтический эффект не может быть подчас обеспечен гликокортикостероидами или для этого требуются чрезмерно большие (чреватые тяжелыми осложнениями) дозы. В таких случаях целесообразно уже в первые недели назначать иммунодепрессанты. Раннее сочетанное применение иммунодепрессантов и гликокортикостероидов необходимо при прогрессирующем поражении почек, даже если нет других нарушений со стороны внутренних органов и признаков высокой активности процесса. К назначению иммунодепрессантов приходится прибегать при появлении осложнений стероидной терапии (острая язва желудка и кишок, сахарный стероидный диабет, артериальная гипертензия, быстро прогрессирующий остеопороз и др.) или когда назначение необходимых для лечения доз гликокортикостероидов чревато обострением имеющихся хронических заболеваний (язвенная болезнь, сахарный диабет и др.).

К иммунодепрессантам относятся препараты, обладающие алкилирующими свойствами (циклофосфан, хлорбутин, допан и др.), и антиметаболиты (меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат и др.).

Чаще других назначают азатиоприн и циклофосфан: 1,5—3 мг/кг в сутки до достижения ремиссии, а затем 50—100 мг ежедневно или через день в течение нескольких месяцев в составе поддерживающей терапии (вместе с гликокортикостероидами и хингамином).

Гликокортикостероиды, иммунодепрессанты, хингамин следует принимать после еды. При возникновении диспепсических явлений уменьшают дозу (если это допускает течение заболевания), изменяют пути введения (парентерально, ректально — гликокортикостероиды и хингамин), назначают антациды (смесь Бурже, викалин, алмагель) и другие симптоматические средства.

При длительном применении вышеуказанных препаратов необходимо проводить повторные курсы витаминотерапии (аскорбиновая кислота по 0,3 г и рибофлавин по 0,02 г 3 раза в день в течение месяца; тиамин по 1 мл 6 °/о раствора, пиридоксин по 1 мл 5 % раствора, цианокобаламин по 200 мкг в течение 20—30 дней); назначать калия оротат (по 0,5 г 3 раза в день до еды в течение месяца), анаболические стероиды (ретаболил, феноболин по 1 мл внутримышечно 1 раз в 12—14 дней, всего 6—8 инъекций).

Многообразие клинических проявлений, осложнения стероидной и иммунодепрессивной терапии требуют подчас назначения симптоматических средств.

При артериальной гипертензии назначают препараты раувольфии, клофелин, метилдофа (допегит), при отеках — мочегонные (фуросемид, дихлотиазид, спиронолактон), при стероидной гипергликемии — сахаропонижающие препараты.

Длительный прием гликокортикостероидов и иммунодепрессантов может осложниться острой инфекцией или обострением хронической. При этом необходимо назначить антибиотики (с учетом чувствительности к ним микрофлоры). Кроме того, иммунодепрессанты могут привести к выраженной цитопении. Но умеренные исходные лейко- и тромбоцитопения, как проявления системной красной волчанки, не должны явиться причиной отказа от этих препаратов. Их отменяют при лейкопении ниже 2 Г/л и тромбоцитопении ниже 100 Г/л. Но при приближении цитопении к указанному рубежу целесообразно уменьшить дозу иммунодепрессантов (цитостатиков), увеличить дозу гликокортикостероидов, назначить анаболические стероиды, стимуляторы гемопоэза (метилурацил, натрия нуклеинат, витамины группы В), переливания компонентов крови.

При системной красной волчанке необходимо прежде всего учитывать состояние жизненно важных органов, определяющее прогноз заболевания, и в первую очередь почек. При латентном нефрите (протеинурия не выше 0,8 г/сутки, эритроциты — до 5-106/сутки, артериальное давление 160/100 мм рт. ст.) назначают средние дозы преднизолонз (30—40 мг в день) и хингамин (0,25 г в день); при выраженном гломерулонефрите и при нефротическом синдроме — высокие дозы преднизолона (50— 80 мг) в сочетании с хингамином (0,5 г) или гидроксихлорохином (0,4—0,6 г) в течение длительного срока (до 2 месяцев). Если не удается купировать нефротический синдром, присоединяют иммунодепрессанты.

Представляется целесообразным в таких случаях проводить двухнедельные курсы лечения по следующей схеме (И. Е. Тареева): преднизолон — 30 мг/м2 ежедневно, гепарин — 5000 ЕД внутримышечно 4—6 раз в день, дипиридамол — 450 мл ежедневно, циклофосфан— 150 мг/м2 в 1-й, 5-й, 9-й, 12-й дни курса, меркаптопурин— 150 мг/м2 в 3-й, 7-й, 11-й дни. В перерывах (2 недели) — прием гликокортикостероидов и дипиридамола.

При системной красной волчанке может развиться пиелонефрит, для купирования которого назначают антибиотики, нитроксолин, невиграмон и др. (см. лечение при хроническом пиелонефрите).

При тяжелом васкулите, повторных волчаночных кризах, упорном суставном синдроме, часто рецидивирующих тяжелых кожных поражениях, высоком уровне циркулирующих иммунных комплексов в последние годы с успехом стали применять плазмаферез и гемосорбцию.

Прогноз при системной красной волчанке зависит от формы заболевания, а также своевременности и эффективности лечения. Несколько благоприятнее протекают варианты с ранним поражением кожи. При этом реже бывают тяжелые нарушения функции других органов, обычно быстрее достигаются ремиссии. Хуже прогноз при раннем и стойком поражении почек (нефротическом синдроме, стойких изменениях анализов мочи в период ремиссии), при тяжелом миокардите и эндокардите, при некупирующемся синдроме Верльгофа.

При подострой и хронической формах у подавляющего большинства больных удается добиться ремиссии, продолжительность которой зависит подчас от правильно проводимой поддерживающей терапии, исключения провоцирующих обострение факторов (чрезмерных инсоляции и переохлаждения; введения вакцин и сывороток; интеркуррентных инфекций; оперативных вмешательств и т. д.).

В период ремиссии нередко актуальным становится вопрос о беременности у молодых женщин. Беременность может быть разрешена при хронической форме без поражения почек. В период беременности больные должны получать преднизолон (10—20 мг в день), поливитамины, препараты калия. В послеродовом периоде нередко отмечаются обострения заболевания, однако следует помнить, что частота их при искусственном прерывании беременности тоже высока (40—45 %).

Первичная профилактика системной красной волчанки заключается прежде всего в постоянном врачебном наблюдении за больными с наклонностью к затяжным «беспричинным» аллергическим реакциям, сопровождающимся эритемой лица, полиартралгией и т. д., за больными, у которых на протяжении длительного времени отмечаются увеличение СОЭ, гиперэозинофилия, цитопения, гипергаммаглобулинемия. Эти люди должны избегать чрезмерной инсоляции, бесконтрольного приема лекарственных средств, физиотерапевтических процедур. Им с большой осторожностью следует проводить прививки, а лучше вообще их избегать.

Профилактикой обострений заболевания является рациональное длительное лечение и устранение факторов, провоцирующих обострение. При возникновении очаговой инфекции, сезонных респираторных заболеваний рекомендуется соблюдение постельного режима и проведение противовоспалительной и десенсибилизирующей терапии.

Больные системной красной волчанкой в период ремиссии, а также в течение всего курса поддерживающей терапии подлежат регулярному врачебному наблюдению и периодическому лабораторному контролю. Обязательным является диспансерное наблюдение за больными.

Использованная литература

Внутренние болезни / Под. ред. проф. Г. И. Бурчинского. ― 4-е изд., перераб. и доп. ― К.: Вища шк. Головное изд-во, 2000. ― 656 с.

Клинические рекомендации по респираторным нарушениям при заболеваниях соединительной ткани.

Респираторные нарушения при заболеваниях соединительной ткани носят вторичный характер, и как правило, являются осложнениями основного заболевания. В свете данной темы, хотелось бы уделить внимание состоянию, потенциально жизнеугрожающему, требующему неотложных мер, а именно – дыхательной недостаточности-то, с чем сталкивается любой практикующий клиницист.

Рекомендации для практикующего врача любой специальности должны быть просты, понятны и логичны. Это то, что в дальнейшем должно облегчить работу, экономить время и спасать жизнь пациенту.

 Начнем с определения и классификации. Оказывается, на сегодняшний день, общепринятого определения понятия « дыхательная недостаточность» до сих пор не существует ,хотя и серьезных разногласий в понимании сути этого синдрома не наблюдается. Так же не существует и единой классификации ДН. В литературе представлено много различных классификаций , все они справедливы и имеют право на существование.

В практике важно понимание сути ДН-это несоответствие уровня газообмена метаболическим потребностям организма. Обращаю внимание –это основная функция респираторной системы ,недыхательные функции даже не рассматриваются.

Респираторные нарушения, вне зависимости от этиологического фактора, представляют собой синдром острого повреждения легких (СОПЛ) и как крайнее проявление этого синдрома - острый респираторный ди-стресс(ОРДС).Основания для подтверждения этого патологического состояния являются клинические, лабораторные, инструментальные методы исследований.

Хочу сконцентрировать внимание на четырех клинико-лабораторных симптомах, указывающих на дыхательную недостаточность (несостоятельность), это должно настораживать и толкать к поиску возможных причин:

-десатурация (Sp02 ниже 90%)

-гипоксэмия ( Ра02 ниже 80мм.рт.ст)

-гиперкапния (РаСО2 выше 46мм.рт.ст)

-индекс оксигенации (РаО2/Fi02 ниже 300)

Нужно отметить, что не всегда ДН будет сопровождаться грубыми сдвигами газового состава крови – это случаи, когда включаются компенсаторные и приспособительные механизмы поддержания адекватного газообмена, а также хронические процессы. Важно понимать –при этих состояниях многократно возрастает цена дыхания, нельзя допустить истощения механизмов компенсации, и как можно раньше начинать интенсивную терапию.

Терапия ОДН складывается из двух состовлющих:

1.воздействие на основное заболевание (этиологический фактор или комплекс факторов )

2.протезирование функции респираторной системы- это является одним из наиболее высокотехнологичных , информационно насыщенных, динамично развивающихся направлений .Врачу ,для стратегически осознанной и тактически грамотной респираторной терапии ,наряду с базовыми представлениями о физиологических основах самостоятельного и искусственного дыхания, необходимо знание многих частных моментов ,которые и определяют правильность выбора вида и режима ИВЛ или ВВЛ.