

достижение сероконверсии по этому показателю у двух больных, что косвенно подтверждает влияние ТОФА на ключевые иммунопатологические механизмы РА.

Особый интерес представлял анализ нежелательных явлений в наблюдаемой нами группе пациентов, в связи с возможным влиянием ТОФА на систему кровотока, функцию печени, липидный профиль крови.

Что касается серьезных нежелательных явлений, то они не были зарегистрированы ни у одного из 15 пациентов, все контролируемые общепринятые лабораторные показатели оставались в пределах нормальных значений за исключением одной пациентки, у которой наблюдалось преходящее повышение уровня аминотрансфераз

не более чем на 20 % от исходного нормального уровня.

Наряду с этим в отдельных случаях пациенты указывали на небольшую тошноту сразу после приема препарата, которая проходила самостоятельно и не требовала назначения дополнительного лечения или отмены ТОФА.

В заключение следует отметить, что на основании проведенных нами клинических наблюдений по применению нового болезнью-модифицирующего средства тофацитиниба (препарат «Яквинус») при РА получены убедительные доказательства высокой эффективности и безопасности этого препарата у пациентов с недостаточным ответом на стандартную базисную терапию РА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев Д. Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор янус-киназ тофацитиниб // Современная ревматология. – 2014. – № 1.
2. Насонов Е. Л., Денисов Л. Н., Станислав М. Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 51 (2). – С. 66–75.
3. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis / C. Gaujoux-Viala, J. Nam, S. Ramiro, et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. – P. 510–515.
4. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study / I. B. McInnes, et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. – P. 124–131.

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СКЛЕРОДЕРМИЧЕСКИХ ВАСКУЛОПАТИЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*Л. Н. Шилова*

**Кафедра госпитальной терапии, ВПТ,  
клинической ревматологии ФУВ ВолгГМУ**

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз.

Распространенность в среднем составляет 240–290 на 1 млн населения. ССД поражает в основном женщин (соотношение женщин и мужчин – 7:1) [2, 3]. Заболевают в основном лица 30–50 лет.

Согласно данным литературы, риск смерти при ССД в 4,7 раза выше, чем в популяции [3].

Поэтому является актуальным определение факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания.

Как известно, этиология ССД сложна и недостаточно изучена. Предполагается мультифакториальный генез ССД, обусловленный взаимодействием неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов с генетической предрасположенностью к заболеванию [2].

В основе патогенеза ССД – несколько механизмов: нарушение коллагенообразования, микроциркуляции, гуморального и клеточного иммунитета.

Клиническая картина ССД, как и любой системной болезни – многолика, характерно развитие полиорганной патологии. Одним из наиболее частых и тяжелых является развитие склеродермических васкулопатий:

- синдром Рейно;
- дигитальные некрозы;
- легочная гипертензия;
- склеродермическая почка.

В основе развития васкулопатии лежит ремоделирование сосудов в процессе болезни, в ходе которого происходят следующие изменения: гиперплазия и пролиферация интимы, гиперплазия меди, агрегация тромбоцитов. В результате происходит атрезия сосуда и, как следствие – нарушенный микроциркуляции.

В 80-е годы основной причиной смерти больных ССД было поражение почек (развитие склеродермической почки). В настоящее время частота этих поражений значительно уменьшилась, что связывают в том числе с активным применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и-АПФ. В данной статье мы более подробно обсудим первые три формы васкулопатий.

Синдром Рейно – наиболее частое проявление ССД. Синдром Рейно (СР) представляет эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоконстрикции дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса [2–4].

Выделяют следующие формы синдрома Рейно:

- первичный;
- вторичный:

1. Системные заболевания соединительной ткани (15–20 %): ССД (95–97 %), системная красная волчанка (20–30 %), ревматоидный артрит (3–5 %), дерматомиозит (25–30 %) [2, 3].

2. Сосудистые заболевания с хронической артериальной окклюзией.

3. Гематологические заболевания.

4. Профессиональный СР (вибрационная болезнь).

5. Неврогенный СР.

6. Эндокринный СР.

15–20 % больных СР, у которых выявляются специфические аутоантитела и/или капилляроскопические изменения, но отсутствуют симптомы заболеваний соединительной ткани, в дальнейшем (обычно в течение 2 лет) развивается то или иное заболевание соединительной ткани, чаще – ССД [2].

Для диагностики первичного синдрома Рейно используются модифицированные критерии E. Allen и G. Brown (1932 г.), дополненные лабораторными исследованиями (Н. Г. Гусева, 2005):

- 1) симметричность эпизодов вазоспазма;
- 2) отсутствие заболеваний периферических сосудов;
- 3) отсутствие гангрены, дигитальных рубчиков или повреждения тканей;
- 4) нормальные капилляры ногтевого ложа (широкопольная капилляроскопия);
- 5) отсутствие АНФ и нормальное значение СОЭ.

Для диагностики синдрома Рейно доступным и информативным методом является капилляроскопия ногтевого ложа – количественный метод, включающий определение плотности капилляров (среднее число капиллярных петель в дистальном ряду на 1 мм). При проведении качественной оценки учитывается: наличие гомогенности капилляроскопической картины, равномерной плотности и расширения капилляров; наличие мегакапилляров, кустовидных капилляров, визуально определяемых аваскулярных полей и экстравазатов.

В настоящее время общепризнано, что капилляроскопические изменения у больных синдромом Рейно являются предиктором развития заболеваний соединительной ткани в дальнейшем.

При выраженных изменениях микроциркуляторного русла у больных ССД выявляются дигитальные некрозы, лечение которых представляет достаточно сложную задачу.

Легочная гипертензия (ЛГ) характеризуется увеличением давления в легочной артерии (ЛА) более 25 мм рт. ст. [1, 3].

Выделяют две формы ЛГ:

• Прекапиллярная ЛГ (легочная артериальная гипертензия – ЛАГ):

- Среднее давление в ЛА > 25 mm. Hg.
- Давление заклинивания в ЛА < 15 mm. Hg.
- Сердечный выброс – нормальный или сниженный.

• Посткапиллярная ЛГ:

- Среднее давление в ЛА > 25 mm. Hg.
- Давление заклинивания в ЛА > 15 mm. Hg.

Классификация легочной артериальной гипертензии [1]:

1.1. Идиопатическая ЛАГ.

1.2. Наследственная ЛАГ.

1.3. Индуцированная (лекарства, токсины).

1.4. Ассоциированная:

- системные заболевания соединительной ткани;
- ВИЧ-инфекция;
- портальная гипертензия;
- врожденные пороки сердца (ВПС);
- шистосомоз;
- хроническая гемолитическая анемия.

ЛГ – одно из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных поражений при системной склеродермии. Чаще наблюдается при лимитированной форме ССД. Смертность при ЛАГ IV ФК сопоставима со смертностью при раке легкого и кишечника [1].

«Золотым стандартом» диагностики ЛГ является катетеризация правых отделов сердца. На предварительном этапе большое значение имеет ультразвуковое исследование сердца. ЛГ, по данным Эхо-КГ, считается возможной при увеличении показателей давления в легочной артерии выше 36 мм рт. ст., а при значениях более 50 мм рт. ст. – высоковероятной [1].

Для оценки толерантности к нагрузкам, эффективности терапии и степени прогрессирования целесообразно использовать тест 6-минутной ходьбы. В норме человек в возрасте более 50 лет должен проходить > 400 м, до 50 лет – более 500 м. Если больной проходит < 380 м – низкая выживаемость и высокая летальность – показатель прогноза. Если больной проходит < на 15 % от прошлого

результата, то это говорит об ухудшении состояния – критерий эффективности терапии.

Лечение ССД представляет сложную задачу и, к сожалению, пока каких-либо очень эффективных препаратов, решающих все проблемы, не создано. Лечение должно проводиться особенно активно в первые годы болезни, когда происходят наиболее значительные изменения в органах и системах, в патогенезе преобладает воспалительный компонент и возможно некоторое обратное развитие фиброзных явлений.

Больным ССД необходимо соблюдать определенный режим, избегать длительного воздействия холода и вибрации, уменьшить пребывание на солнце. Для уменьшения частоты и выраженности приступов вазоспазма рекомендовано ношение теплой одежды. С этой же целью необходимо рекомендовать больному бросить курить, отказаться от употребления кофе, избегать приема лекарственных средств, вызывающих вазоспазм: симпатомиметиков, β-адреноблокаторов.

Лечение склеродермических васкулопатий предусматривает, прежде всего, адекватную терапию ССД в целом, назначение антифиброзных (Д-пеницилламин), иммуносупрессивных (циклофосфан, метотрексат и т. д.) препаратов, в зависимости от клинических особенностей болезни.

Принципиально важно своевременное воздействие на систему микроциркуляции при синдроме Рейно, которым нередко дебютирует ССД.

Имеется большой арсенал хорошо известных сосудистых средств, из которых на первый план выходят блокаторы кальциевых каналов (нифедипин и др.), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл и др.), внутривенные простаноиды (илопрост), вазпростан (простагландин Е), дающие выраженный вазодилатационный, антиишемический эффект. Блокаторы кальциевых каналов назначают уже в начале заболевания в адекватной дозе с учетом выраженности сосудистых нарушений и переносимости препарата. Имеющий определенные преимущества нифедипин (коринфар и др.) назначают в дозе 30–80 мг/день отдельными курсами или длительно (в течение года). Побочные явления

(головная боль, тошнота, отеки, аллергические реакции) встречаются относительно редко, при этом требуется снижение дозы или перерыв в лечении.

Вазодилататоры целесообразно сочетать с дезагрегантами: тренталом (перорально 400–1200 мг/день, при необходимости внутривенно), курантилом (дипиридамол) (150–200 мг/день), парентеральным введением реополиглюкина (капельно по 400 мл через день, 8–12 перфузии на курс) и другими ангиопротекторами. Целесообразно проведение 2–3 курсов в год, в интервалах – пероральный прием антиагрегантов.

Внутривенное введение илоprostа (0,5–2 нг/кг в минуту в течение 3–5 дней каждые 6–8 недель), достоверно уменьшает количество дигитальных язв. При более легком варианте – 2–3 курса в год по 2–3 введения. Если препарат плохо переносится, то 1 раз в неделю.

Вазапостан оказывает выраженный положительный эффект при распространенном синдроме Рейно и тяжелых сосудистых поражениях с ишемическими некрозами пальцев рук (ног). Рекомендуется медленное (в течение 120–360 мин) внутривенное введение препарата в дозе, эквивалентной 20–40 мкг альпростадилла (содержимое 1 ампулы вазапостана разводится 250 мл физиологического раствора), 10–20 перфузии на курс, 2 курса в год. Благодаря многоплановому фармакологическому действию вазапостана (вазодилатация, подавление активности и агрегации тромбоцитов, антирадикальное действие, повышение деформируемости эритроцитов и др.) можно ожидать и системного эффекта препарата.

Важное место в лечении больных ССД занимают ингибиторы АПФ: каптоприл и др., существенно изменившие прогноз у больных с истинной склеродермической почкой (с летальным исходом).

При острой склеродермической нефропатии, протекающей, как правило, с гипертензией и вазоконстрикцией, ингибиторы АПФ назначают по витальным показаниям в дозе, контролирующей артериальное давление – АД (каптоприл по 50–150 мг/день, максимально до 450 мг/день). Эффект ингибиторов АПФ выражается в снижении и нормализации АД,

уменьшении или исчезновении головных болей, стабилизации функции почек, общем улучшении состояния.

Следует также иметь в виду положительное действие ингибиторов АПФ при легочной гипертензии, явлениях сердечной недостаточности, нарушениях микроциркуляции, что обуславливает более широкое применение препаратов этой группы у больных ССД.

При наличии признаков гиперкоагуляции, микротромбозов рекомендуется включение в терапевтический комплекс антикоагулянтов прямого и непрямого действия – гепарина по 5 000 ЕД подкожно 2–3 раза в день, фраксипарина, фенилина, малых доз аспирина.

При недостаточном эффекте перечисленных препаратов при наличии множественных дигитальных язв эксперты EULAR рекомендуют назначение бозентана (траклир). Бозентан – неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1, применяется в дозе 62,5 мг 2 раза в день – 4 недели, затем по 125 мг в сутки в 2 раза, снижает вероятность появления новых дигитальных язв [5].

Кроме того, для лечения рефрактерных язв может использоваться силденафил – ингибитор фосфодиэстеразы, в дозе 50 мг в день.

Для уменьшения болей при дигитальных язвах применяют НПВП, парацетамол и слабые опиоиды в адекватных дозах.

Инфицированные дигитальные язвы требуют местного и/или системного применения антибиотиков широкого спектра.

Одна из наиболее сложных проблем – лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), ассоциированной с ССД. На первом этапе, при положительной вазоактивной пробе, назначают блокаторы кальциевых каналов. Но чаще всего у наших пациентов определяется отрицательная проба и в этом случае, назначение данной группы – не эффективно.

Препаратами первой линии для лечения ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями I, II и III функционального класса, являются бозентан (62,5 мг 2 раза в день – 4 недели, затем по 125 мг 2 раза в день), силденафил (50–100 мг в сутки) (уровень доказательности A). У пациентов с ЛАГ,

ассоциированной с системными заболеваниями III функционального класса, препаратом выбора может быть ингаляционный илопрост (уровень доказательности А). Средством выбора для лечения пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями IV функционального класса, является последовательная (уровень доказательности В) или одномоментная (уровень доказательности С) комбинированная терапия.

В случаях неэффективности комбинированной терапии препаратами трех классов, а также пациентам с нестабильным IV функциональным классом показана трансплантация комплекса «сердце – легкие».

Комплексное назначение адекватной терапии в ранние сроки болезни позволяет предупредить развитие тяжелых висцеральных поражений, улучшит качество жизни и продлить жизнь больного.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волков А. В. Комментарии к рекомендациям EULAR по лечению системной склеродермии // Современная ревматология. – 2009. – № 3. – С. 4–7.
2. Гусева Н. Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 1. – С. 39–45.
3. Насонов Е. Л. Национальное руководство по ревматологии / Под ред. Е. Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 320 с.
4. Синдром Рейно: клинико-иммунологические особенности при разных вариантах / Л. Н. Шилова, А. С. Чернов, Ю. А. Трубенко и др. // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–8. – С. 1712–1716.
5. Шилова Л. Н., Зборовская И. А., Страхов А. В. Синдром Рейно при системной склеродермии. Опыт лечения тяжелой формы синдрома Рейно препаратом бозентан: матер. VI съезда ревматологов России 14–17 мая 2013 г. // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51. – С. 174–175.

## ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ. ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

*И. А. Зборовская, Е. А. Капустина*

**Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ,  
ФГБНУ «НИИ КиЭР»**

Псориаз – хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи и ногтей, которое встречается примерно у 2 % населения [6]. У 25 % (6,25–42 %) больных псориаз ассоциируется с псориатическим артритом (ПсА) – хроническим воспалительным заболеванием суставов, позвоночника и энтезисов из группы серонегативных спондилоартритов [8].

По данным ряда авторов, ПсА встречается в США у 11 % [13], в Германии у 30,2 % больных псориазом [10]. В то же время ПсА часто остается недиагностированным. Так, в результате проведенного в 2009 г. в Германии проспективного исследования с участием 1 511 пациентов с бляшечным псориазом ПсА был выявлен у 20,6 % из них, при этом

случаи недиагностированного ранее ПсА составили 85 % [10].

В России распространённость псориаза варьирует – от 0,72 до 11,8 %, что существенно ниже, чем в других странах [6]. В 2011 г. заболеваемость ПсА в Российской Федерации составила 12,3 на 100 тыс. населения, или 5,7 % от всех зарегистрированных случаев псориаза [1, 3]. Результаты опроса 1 091 пациента с псориазом показали, что 27,9 % из них испытывают «проблемы» с суставами, однако диагноз ПсА установлен только у 8 % [5].

В настоящее время представления о ПсА, как об относительно нетяжелом состоянии, пересмотрены, поскольку данное заболевание сопровождается развитием эрозий