**ТЕМА 8. Иммунология опухолей. Иммунные аспекты аутоиммунной патологии.**

Авторы: Бабаджан В.Д., Титова А.Ю.

**Актуальность темы:** Онкологические заболевания как причина смерти в развитых странах занимают одно из первых мест. По мере старения людей опухолевые заболевания, особенно рак, учащаются. Однако в последние десятилетия наблюдается тенденция к росту числа этих заболеваний среди лиц молодого возраста, поэтому в настоящее время проблема рака — одна из наиболее актуальных и сложных в медицине. Поскольку при снижении активности иммунной системы вероятность возникновения рака возрастает во много раз, иммуноонкология становится одной из важнейших проблем клинической иммунологии.

В норме иммунный ответ развивается лишь на чужеродные или измененные собственные антигены. Некоторые патологические состояния и заболевания приводят к тому, что появляются антитела и T-лимфоциты, направленные против собственных антигенов, — развиваются аутоиммунные реакции. Широкая распространенность аутоиммунных заболеваний, разнообразие клинических проявлений, тяжесть течения и во многих случаях неблагоприятный прогноз объясняют актуальность изучения иммунологических механизмов повреждения тканей и органов, методов их ранней диагностики и лечения.

**Загальна мета:** 1. Навчитись визначати онкомаркери, з’ясувати можлиості імунотерапії та імунопрофілактики пухлин. 2. З’ясувати імунологічні механізми розвитку системних захворювань сполученої тканини, методи діагностики наявності та активності та та терапевтичні заходи.

|  |  |
| --- | --- |
| **Конкретные цели:** | **Начальный уровень знаний– умений:** |
| 1. Визначити антибластомні та пробластомні механізми взаємодії імунної системи організм "хазяїна" та "пухлини". 2. Встановити фактори імунологічної резистентності пухлини. 3. Поняття про пухлино-асоційовані антигени. 4. З’ясувати основні імунні зміни у онкологічних хворих. 5. Клиническая значимость и оценка результатов исследований основной группы онкомаркеров, применяемых в клинической практике. 6. Знати основні методі імунодіагностики пухлин, в т. ч. диференціальну відповідно до CD-фенотипу пухлинних клітин. 7. Володіти сучасними підходами до імунотерапії хворого з онкологічними захворюваннями. 8. Визначити поняття аутоімунних реакцій, аутоімунної хвороби. 9. З’сувати механізми зриву імунологічної толерантності, роль генетичних факторів. 10. Розібрати методи імунодіагностики, імунопатогенез захворювань сполученої тканини. 11. Встановити роль імунологічних методів дослідження у ранній верифікації діагнозу аутоімунних захворювань. 12. Поняття про аутоімунний компонент в імунопатогенезі різних захворювань людини. 13. Підходи до застосування імунотропних препаратів нового покоління у лікуванні хворих з аутоімунною патологією. | 1. Поняття про антибластомні та пробластомні механізми взаємодії імунної системи організм "хазяїна" та "пухлини". 2. Знати в чому полягає імуносупресивна дія пухлин. 3. Вміти інтерпретувати результати імунологічного обстеження онкологічних хворих. 4. Знати передпухлинні стани 5. Знати основні онкомаркери та види захворювань з ними пов’язаних. 6. Володіти знанням видів протипухлинних вакцин та показань до їх застосування. 7. Знати патогенез та клінічні прояви захворювань сполученої тканини. 8. Володіти методами лабораторної та інструментальної діагностики захворювань сполученої тканини. 9. Знати основні схеми імуносупресорної терапії глюкокортикомтероїдами та цитостатиками при виявленні захворювань сполученої тканини. |

# Источники учебной информации

**1. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник/ Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін. ; за ред. проф. Г.М. Драніка.- К.: Здоров’я, 2006.- 888 с.**

**2.** Казмірчук В. Є., Ковальчук Л. В. Клінічна імунологія і алергологія.- Вінниця: Нова книга, 2006, 504 с.

**3. Андрєйчин М.А., Чоп’як В.В., Господарський І.Я. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 372 с.**

**4. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие/ Под ред. А.В. караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.**

5. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 376 с.

6. Бурместер Г.Р. Наглядная иммунология, пер с англ. – М.: БИНОМ.Лаборатория знаний, 2007.- 329 с.

10. Змушко Е. И. Клиническая иммунология: руководство для врачей. – СПб: «Питер», 2001. – 576 с.

**Задания для проверки начального уровня знаний.**

1. Чим обумовлена iмуногеннiсть пухлинної клiтини?

A) Змiною розмiру клiтини.

B) Змiною форми клiтин.

C) З’явленням на поверхнi клiтин спецiфiчних антигенiв.

2. Якого походження можуть бути специфiчнi антигени, що знаходяться на поверхнi пухлинної клiтини?

A) Результат життєдiяльностi онкогенного вiрусу, що потрапив до здорової клiтини органiзму.

B) Результат експресiї генiв ембрiону пiд впливом клiтинних онкогенiв органiзму матерi.

C) Змiни поверхнi структури клiтини внаслідок рекомбiнацiї генiв при природньому митозi.

D) Змiни поверхнi структури клiтини внаслідок впливу канцерогенного фактору (хiмiчного агента, хвильового впливу).

E) Жоден iз перерахованих варiантiв.

3. Специфiчнi антигени, що знаходяться на поверхні пухлиної клітини за своїми iмунними властивостями...

A) Однаковi.

B) Рiзнi.

4. Специфiчнi антигени, якi знаходяться на поверхнi пухлинної клiтини, викликають iмуннi реакцiї...

A) Однотиповi.

B) Рiзнi.

C) Однотиповi за однакових умов.

5. У специфiчних поверхневих онкоантигенiв, якого походження вище здатнiсть до активацiї Т-супресорiв?

A) Хiмiчно iндукованих антигенiв.

B) Вiрусіндукованих антигенiв.

C) Iндукованих ультрафiолетовим опромiненням.

D) Спонтанно виникнених.

6. Аутоiмуннi захворювання є:

A) Тiльки органоспецифiчними.

B) Тiльки органонеспецифiчними.

C) Органоспецифiчними та органонеспецифiчними.

7. Вкажiть якi з нижчеперерахованих захворювань вiдносяться до органоспецифiчних аутоiмунних захворювань:

A) Тiреоiдiт Хасiмото.

B) Хвороба Адiсона.

C) Ювенiльний дiабет.

D) Первинний бiлiарний цероз печiнки.

E) Склеродермiя.

F) Жодне з перерахованих.

8. Вкажiть, до якої групи захворювань вiдноситься системний червоний вовчак?

A) Органоспецифiчнi.

B) Аутоiмуннi

9. Якi тканини або клiтини власного органiзму частiше всього стають з роками аутоантигенами?

A) Тiреоглобулiн.

B) Мiкросоми обкладочних клiтин шлунку.

C) Цитоплазматичнi клiтини наднирника.

D) Цитоплазматичнi клiтини островкових клiтин пiдшлункової залози.

E) Клiтини бамзальної мембрани ниркових клубочкїв.

F) Клiтини кровi.

G) Жодне з перерахованого

10. Утворення аутоантитiл та виникнення аутоiмунних захворювань частiше всього є:

A) У чоловiкiв.

B) У жiнок.

Відповіді 1 С, 2 E, 3 A, 4 C, 5 A, 6 C, 7 ABCDE, 8 B, 9 ABCDEF, 10 B.

**ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ**

**Канцерогенез**

***Канцерогенез*** - процесс многофакторный и многостадийный, включающий в себя цепь генетических и эпигенетических повреждений клетки, обратимый на ранних стадиях и прогрессирующий лишь у людей, подверженных риску.

Агенти, що сприяють злоякісній трансформації клітин, отримали назву канцерогенів. Сьогодні прийнято виділяти 4 групи канцерогенів:

І. Хімічні:

1.Канцерогенні хімічні речовини - сполуки, що вірогідно викликають утворення пухлини або принаймні викликають збільшення частоти виникнення раку.

а). Викликають або зміни в ДНК - ушкодження пуринових і піримідинових основ, розриви полінуклеотидних ланцюгів і утворення перехресних зв'язків між ними - або індукують хромосомні аберації (зокрема, делеції хромосом).

б). Діють епігенетично, викликаючи зміни в білках, що регулюють ріст клітини.

в). Діють синергічно з вірусами (дерепресія онкогенів) або слугують промоторами для канцерогенних речовин.

1.2. Харчові канцерогени.

1.3. Канцерогени-гормони: а). Естрогени. б). Глюкокортикоїди.

II. Фізичні канцерогени: (різні види випромінювання, що призводять до розвитку пухлин, найбільше ймовірно, в результаті прямого впливу на ДНК або посередництвом активації клітинних онкогенів):

1.4. Ультрафіолетове випромінювання.

1.5. Рентгенівське випромінювання.

1.6. Випромінювання радіоізотопів.

1.7. Радіоактивне забруднення місцевості

III. Вірусні:

1.8. Онкогенні РНК-віруси: ретровіруси (онкорнавіруси).

1.9. Онкогенні ДНК-віруси (віруси папіломи, Епштейна - Барр (EBV), гепатиту В).

IV. Генетичні: (здебільшого генетична схильність до розвитку новоутворень виникає у зв'язку з успадкованою втратою одного чи декількох генів супресії пухлини (таблиця 1).

Таблиця 1. Гени супресії пухлин1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Найменування гену | Хромосома | Захворювання |
| АРС (аденоматозного  поліпозу кишківника) | 5q21 | Сімейний поліпоз  кишківника |
| Rbl (ретинобластоми) | 13ql4 | Ретинобластома,  остеосаркома |
| р53 | 17р12-13 | Пухлинний синдром  Лі-Фромени2 |
| NF-1 (нейрофіброматозу)3 | 17qll | Нейрофіброматоз  (1 тип) |
| DCC (зазнає делеції при  раці кишківника) | 18q21 | Рак кишківника |

Примечание: 1Гени супресії пухлин кодують синтез речовин, що регулюють ріст тканин. Як правило, втрата обох алелів гена призводить до розвитку пухлин, окрім **р53** гена, для якого втрата навіть одного алеля призведе до неоплазії. 2 При цьому синдромі спостерігається висока сімейна схильність до виникнення раку молочної залози, сарком і пухлин мозку яку дітей, так і в дорослих. 3 Існує також аналогічний ген (NF**-2)** і для II типу нейрофіброматозу, який локалізується в  **22** хромосомі.

Инициация канцерогенеза происходит за счет мутаций в генах, регулирующих клеточное деление — протоонкогенах и генах-супрессорах (антионкогенах). Протоонкогены выполняют функцию стимуляции клеточного деления — достаточно инактивации (мутации) одного аллеля протоонкогена, чтобы он превратился в «онкоген».

Сьогодні виділяють такі основні ***механізми виникнення онкогенів***:

1. ***Вбудовування*** *вірусного онкогена* (Хр-хромосома; онк-онкоген), наприклад, ретровіруси містять онкогени scr, myc, ras і erb.

2. ***Активація клітинного онкогена вбудованим вірусом***, який сам не містить онкогенів. Пухлинна трансформація пов'язана з виключенням супресорних впливів на протоонкоген у зв'язку зі зміною просторового розміщення генів.

3. *Транслокація* ***генетичного матеріалу***, що призводить до активації онкогена або утворення нового онкогена із фрагментів різних хромосом. У першому випадку транслокований онкоген виходить з-під контроля супресорного гену і підпадає під вплив постійно працюючого регуляторного гена в новому локусі. В іншому випадку у місці розриву-з'єднання утворюється новий химерний ген, що призводить до синтезу химерного білка (наприклад, білок bcr-abl при хронічному мієлолейкозі).

4. *Ампліфікація* - збільшення числа копій протоонкогена. При цьому супресорні гени не в змозі контролювати всі наявні копії (зокрема, збільшення кількості копій гена тус при пухлинах нервової системи).

5. *Мутація протоонкогена*, що призводить до синтезу мутантного онкобілка. Утворений внаслідок мутації новий онкоген позбавлений регулюючих впливів.

6. *Інактивація гена-супресора пухлинного росту*, що обумовлює постійну активність нормального протоонкогена.

***Гены-супрессоры*** (антионкогены) выполняют противоположную функцию — к нарушению деления и дифференцировки клетки приводит инактивация обоих аллелей гена-супрессора.

К конечному результату — малигнизации клетки приводит множество дополнительных мутаций в функциональных и регуляторных генах. Типи передпухлинніх станів наведені у таблиці 2.

Таблиця 2.Передпухлинні стани та пухлини з ними пов’язані

|  |  |
| --- | --- |
| Передпухлинні стани | Пухлина |
| Гіперплазія ендометрію  Часточкова і протокова гіперплазії  Цироз печінки | Рак ендометрію  Рак молочної залози  Гепатоцелюлярний рак |
| Дисплазія:1  • шийки матки;  • шкіри;  • сечового міхура;  • епітелію бронхів | Плоскоклітинний рак  Плоскоклітинний рак  Перехідноклітинний рак  Рак легень |
| Метаплазія:2  Залозиста метаплазія стравоходу; | Аденокарцинома |
| Запальні процеси:  - виразковий коліт;  - атрофічний гастрит;  - автоімунний тироїдит(Хашимото) | Рак кишечнику  Рак шлунка  Рак щитовидної залози |

Примечание: 1Первинна дисплазія - дисплазія звичайно передує малігнізаціїу всіх наведених випадках. 2Власне метаплазія не є передпухлинним станом, але може переходити в дисплазію, яка таким станом є.

**Стадии канцерогенеза:**

***Стадия 1.*** Первичная мутация гена — активизирует ростовые факторы, стимулирующие деление клетки, а также инактивирует функции антионкогенов и другие генетические структуры, отвечающие за контроль над клеткой со стороны других клеток.

***Стадия 2.*** Селективный рост клона из одной клетки, получившей ростовые преимущества и подверженность последующим мутациям.

***Стадия 3.*** Селекция клеток, получивших ростовые преимущества, способствующая переходу от доброкачественной гиперплазии тканей к автономному злокачественному росту.

***Стадия 4.*** Появление множественных злокачественных клонов в результате дополнительных генных мутаций, обеспечивающих ещё большую автономию от контролирующего действия гормонов и ростовых факторов.

***Стадия 5.*** Появление сверхчувствительности злокачественных клеток к дополнительным генным мутациям, которые позволяют приобретать им свойства инвазии и автономного метастазирования.

Предрасположенность к раку наследуется по аутосомно-доминантному типу. Около 10% онкологических больных наследуют и способны передать, по крайней мере, половине своих потомков мутацию гена предрасположенности к раку. Для носителей такой мутации вероятность развития рака может достигать 100%, тогда как общепопуляционный риск развития рака составляет 1—6%.

К признакам наследственного опухолевого фенотипа можно отнести: сравнительно молодой возраст клинической манифестации опухоли; двустороннее поражение парных органов и специфическое первичное поражение разных органов.

В поисках выхода из создавшегося положения мысль врачей все чаще обращается к иммунологии, как науке о внутренних механизмах защиты организма от всего чужеродного. Ряд биологических свойств опухолевых клеток — необычная морфология, ускоренная пролиферация и дифференциация, способность превращать соседние клетки в опухолевые, метастазирование в организме — отличают их от нормальных клеток. Несмотря на выраженную чужеродность, они быстро растут и приводят к летальным исходам у нелеченных больных.

Косвенными аргументами, указывающими на определённую связь противораковой защиты и иммунитета, являются:

- частое возникновение опухолей при врожденных и приобретенных иммунодефицитах;

- наличие при онкологических заболеваниях той или иной степени иммунологической недостаточности (особенно в системе клеточного иммунитета);

- повышение частоты рака в 30-50 раз при применении иммуно-супрессивной терапии;

- повышение частоты возникновения опухоли при физиологической иммунологической недостаточности в период новорождённости и старости;

- доказанные случаи медленного, иногда обратного развития злокачественных опухолей, положительное значение неспецифической стимуляции иммунной системы.

Существенный сдвиг в онкологии произошел в связи с обнаружением опухолевых антигенов, открытием Т-системы иммунитета и имммунологической толерантности. Появление в организме клетки, отличной по фенотипу от собственных клеток распознается Т-иммунной системой, и клетка эта элиминируется. Однако онкологические, мутировавшие клетки организма находят пути уклонения от иммунологического надзора. В первую очередь они теряют HLA-антигены класса I, в результате чего клетки иммунной системы не могут распознать их как «свои изменившиеся» клетки. Кроме того, опухолевые клетки защищаются, выделяя серомукоид, который покрывает их мембрану и белки HLA-системы, что не дает распознавать клетку лимфоцитам. Этот процесс обусловлен мутациями в геноме опухолевой клетки.

Генетическим маркёром опухолевых клеток являются ***онкогены — участки ДНК, которые существуют в любой клетке организма для нормальной её дифференциации и развития***. При мутации в зоне онкогена происходит нарушение экспрессии антигенов гистосовместимости на мембране клетки и безудержная их пролиферация. Стимуляторами такого патологического развития клетки служат концерогены (химические, механические, лучевые, экологические и гормональные факторы) и вирусы. Опухоль развивается в иммуноскомпроментированном организме при дефектах в иммунной системе— первичных (синдром Ди-Джорджи) и приобретенных (стресс, беременность, вирусные заболевания, иммуносуп-рессивная терапия).

Опухолевые клетки обычно слабо дифференцированны («задержавшиеся эмбриональные клетки»), имеют ферментативные системы, сходные с эмбриональными (например, раково-эмбриональный антиген, α-фетопротеин). Они содержат ряд антигенов, отличающих их от собственных клеток организма.

***Опухолеассоциированные антигены (ОАА) — общие для опухолевых и нормальных клеток и опухолеспецифические антигены (ОСА), присущие только злокачественным клеткам и отличающиеся от нормальных клеток по генетической детерминированности.*** ОАА не связаны с онкогенным фактором и мутациями в геноме клетки. Продукты этих генов есть на всех клетках, но экспрессия их незначительна. ОСА связаны с онкогенными вирусами и мутациями в области онкогенов, поэтому наряду с методами оценки клеточного и гуморального иммунитета, позволяющими выявить иммунологическую недостаточность, определения опухолеспецифических антигенов в организме больного положены в основу диагностики, скрининга и мониторинга течения и лечения опухолевых заболеваний.

Во многих случаях опухолевых заболеваний трудно определить, что первично— опухоль или иммунологическая ареактивность. Факторы, обусловливающие слабость противоопухолевой защиты, можно объединить в четыре главные группы.

***- Толерантность к опухолям.*** Естественная толерантность формируется в эмбриональном периоде при контакте с антигенами (особенно, если опухоль из эмбриональных клеток). Понятно, что наиболее выражена естественная толерантность к эмбриональным антигенам, а также к опухолям, индуцированным вертикально передающимися в поколениях вирусами. Приобретенная толерантность к другим возникшим опухолям формируется по типу низкозонной толерантности (от малых доз опухолевого иммунитета).

***- Недостаточность механизмов иммунной защиты от опухолей*** вследствие: а) слабой выраженности опухолевых антигенов и их низкой иммуногенности; б) блокирующей роли антител, препятствующих действию Т-киллеров; в) иммунодепрессивного действия растворимых опухолевых факторов.

***- Врожденная избирательная иммунологическая ареактивность***, обусловленная наличием гена слабого иммунного ответа на тот или иной опухолевый антиген. Этот признак передается по наследству.

- ***Пресуществующее угнетение иммунной системы.*** Воздействие различных факторов — гормоны, облучение, цитостатики, интоксикация, эндокринные заболевания.

Імунна система певним чином реагує на появу пухлинної тканини. Доказом цього є такі факти (Казмірчук В. Є., Ковальчук Л. В., 2006):

• мононуклеарна клітинна інфільтрація пухлин;

• продукція антитіл і поява цитотоксичних Т-лімфоцитів;

• позитивні шкірні тести на введення екстрактів із пухлинних клітин у онкохворих;

• тривалий розвиток пухлин (пухлини-свідки);

• випадки спонтанної регресії пухлин;

• активація NK і макрофагів.

На тлі "позитивної'" імунної відповіді, яка спрямована проти пухлини, на певному етапі розвитку пухлинними клітинами починають реалізовуватися механізми захисту. Малігнізовані клітини виділяють речовини, які сприяють індукції в організмі "негативної" імунної відповіді, що порушує роботу імунної системи хазяїна.

Пухлина формується і росте в умовах одночасного розгортання протилежно спрямованих реакцій. Динаміка пухлинного росту визначається рівновагою між факторами імунного нагляду і пробластомними факторами, які сприяють росту пухлини.

Противоопухолевый иммунитет имеет ряд специфических особенностей. Ведущим защитным механизмом является Т-клеточный иммунитет, активность которого регулируется T-хелперами I типа. Антитела играют при этом второстепенную роль, нередко оказывают блокирующее действие, экранируя опухоль от поражающего действия Т-лимфоцитов.

Пухлини можна умовно поділити на 3 групи (Казмірчук В. Є., Ковальчук Л. В., 2006): 1. Високоімуночутливі пухлини (наприклад, меланома, рак нирки і сечового міхура). 2. Середньоімуночутливі пухлини (зокрема, рак товстої кишки і лімфоми). 3. Низькоімуночутливі пухлини (наприклад, рак молочної залози і рак легень).

Опухолевые процессы возникают как следствие снижения функции иммунологического надзора за генетическим гомеостазом. Этим, в частности, объясняется учащение рака при старении. Защитная иммунная реакция при опухолевом процессе отсутствует или затормаживается, что способствует прогрессированию заболевания.

***К возможным причинам низкой иммунореактивности следует отнести феномен иммунологической толерантности к опухолевым антигенам, наличие противоиммунологической защиты самих опухолевых клеток, врожденную избирательную ареактивность по одному из генов иммунного ответа, предшествующую иммуносупрессию.***

**Клітинні механізми протипухлинного імунного захисту**

*Т-лімфоцити* Головним елементом активного протипухлинного захисту є *цитотоксичні Т-лімфоцити,* або Т-кілери (від англ. killer - убивця). Розпізнавання пухлини Т-кілерами визначається наявністю на пухлинних клітинах специфічних антигенів, за якими вони відрізняються від здорових клітин. Здатність Т-кілерів реагувати на пухлинні клітини також залежить від експресії молекул HLA І класу. Т- кілер, зв'язавшись своїм рецептором антигенного розпізнавання з комплексом пептид - HLA І класу пухлинної клітини, вступає з нею в щільний контакт і здійснює цитотоксичну дію.

Шляхи впливу *Т-хелперів 1 типу* на злоякісні клітини полягають у синтезі ***TNF-альфа***, які при взаємодії з відповідними рецепторами пухлин (зокрема, з рецептором р55) індукують апоптоз їх клітин. У разі неефективності цього механізму повинен спрацьовувати альтернативний шлях - виділення INF-гамма і реалізація його протипухлинної активності (стимуляція натуральних кілерів та макрофагів). Крім того, INF-гамма здатний пригнічувати ангіогенез новоутворення та посилювати експресію ним молекул гістосумісності (HLA-А), у складі яких ефективно виявляються пухлинні пептиди цитотоксичними Т-лімфоцитами. Завдяки цьому неоплазія потенциально може стати доступнішою для імунологічного розпізнавання. Реальний внесок ефекторних механізмів Т-хелперів 1 типу у протипухлинний захист незначний, що обумовлено активацією спрямованих на них імуносупресорних стимулів.

***Регуляторные CD4+, CD25+ и FOX Р3+-лимфоциты*** оказываются в условиях, усиливающих иммуносупрессию, чему способствует присутствие незрелых дендритных клеток, высокий уровень продукции цитокинов Тh2-лимфоцитами (IL-10, TGF-β1) и органоспецифичность опухоли. Результатом данных процессов является является супрессия активности CD4+, пролиферации T-лимфоцитов, повышение активности Th17, которые признаются одной из возможных мишеней иммунотерапии.

Участие Thl7в опухолевом процессе представляется следующим образом: 1) усиление воспаления (стимуляция продукции провоспалительных цитокинов, выделение ключевых цитокинов активности и миграции нейтрофилов - IL17A, IL17F),2) индукция выделения хемокинов; 3) участие в неоваскуляризации; 4) повышение выделения различных проангиогенных факторов фибробластами и опухолевыми клетками; 5) способность синергично действовать с CD4+, CD25+ FOXP+, 6) способность повреждать эпителиальный барьер (метастазирование).

*Натуральні кілери* (NK-клітини) здійснюють відбір "кандидатів" назнищення згідно з експресією молекул HLA І класу, що притаманно пухлинним клітинам. Завдяки неспецифічності розпізнавання ПК здатні вбивати неопластичні клітини без попередньої сенсибілізації до пухлинних антигенів.

Миелоидзависимые супрессорные клетки снижают активность NK о чем свидетельствуют следующие факты: существует обратная корреляция между количеством миелоидзависимых супрессорных клеток и функциями NK; удаление миелоидзависимых супрессорных клеток из среды инкубации восстанавливает активность NK; миелоидзависимые супрессорные клетки вызывает анергию NK через TGFβ1; супрессирующее влияние миелоидзависимых супрессорных клеток не зависит от присутствия CD4+, CD8+, FOXP3 +.

*Лімфокін-активовані кілери (LAK-клітини)* походять з "нульової"' популяції лімфоцитів і цим подібні до натуральних кілерів. Як і NK, вони знищують пухлинні клітини без попереднього розпізнавання специфічних антигенів.

*Макрофаги* При активації з боку Т-лімфоцитів макрофаги перетворюють L- аргінін в *оксид азоту* ***(NО)*** і за допомогою цієї токсичної вільнорадикальної сполуки убивають пухлинні клітини. При цьому активований Т-лімфоцит виділяє INF-гамма, який активує ген NO-синтази макрофага. NО руйнує пухлинні клітини, пригнічуючи енергозабезпечення (цикл Кребса). Окрім оксиду азота захисна активність макрофага обумовлена синтезом TNF-альфа, який індукує апоптоз скомпрометованої клітини. Пухлинні клітини синтезують фактор, що пригнічує міграцію макрофагів (***МІФ,*** *міграцію інгібуючий фактор*). МІФ у пухлинному рості виконує одночасно дві функції. Під дією цього цитокіна макрофаги, що надійшли до пухлини, втрачають свою рухливість, зберігаючи здатність синтезувати біологічно активні речовини. Отже, з одного боку, МІФ позбавляє макрофаги можливості передати інформацію про виявлену пухлину імунокомпетентним клітинам (Т-хелперам), а з іншого - дозволяє пухлині використовувати нерухомий макрофаг як фабрику з виробництва активатора плазміногена. Завдяки синтезованому активатору плазміногена пухлинні клітини здобувають можливість проникати в кровоносне русло і поширюватисяв організмі.

Особенности микроокружения в присутствии опухоли существенно влияют на дифференцировку и активность макрофагов. В результате этого происходит усиление хемотаксиса опухолевых клеток, деградации экстрацеллюлярного матрикса. Макрофаги оказывают потенцирующее влияние на ангиогенез, создают условия для формирования определенного морфологического фенотипа опухоли, способствуют образованию конъюгатов опухолевых клеток с различными клетками микроокружения. В условиях гипоксии происходит репрограммирование макрофагов, в результате перегрузки фагоцитированными апоптотическими тельцами, что снижает экспрессию аргиназы, уменьшает метаболический потенциал макрофагов и способствует опухолевому росту. Сложное микроокружение макрофагов, цитокиновая активация и гипоксия приводят к поляризации популяции макрофагов, в результате чего один их пул теряет свою активность, а второй – сохраняет метаболическую и хемотактическую активность. Сдвиг соотношения пулов в сторону первого – способствует прогрессии опухоли, в сторону второго – регрессии опухоли.

Тучные клетки также принимают участие в опухолевом процессе, которое осуществляется несколькими путями: 1) высвобождение гепарина способствует усилению пролиферации опухолевых клеток; 2) действие ММР-1, ММР-2, ММР-3, ММР-9, ММР-13 и различных протеолитических ферментов, содержащихся в тучных клетках приводит к деградации экстрацитоплазматического матрикса; 3) IL-6, IL-8, TNFα, PDGF, гистамин, гепарин, PG, LT усиливают ангиогенез; 3) взаимодействие с другими клетками потенцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, иммуносупрессию и предотвращает образование тромбов.

**Миелоидзависимые супрессорные клетки** Различные опухоли по-разному индуцируют программу дифференцировки миелоидзависимых супрессорных клеток. Основные механизмы иммуносупрессирующего действия миелоидзависимых супрессорных клеток: ингибиция специфического ответа CD4, CD8 Т-лимфоцитов; ингибиция неспецифических факторов защиты; ингибиция созревания дендритных клеток. Условия, способствующие повышению иммуносупрессии с участием миелоидзависимых супрессорных клеток: Усиление продукции IL-13, IL-17, IL-23; Увеличение выделения металлопротеиназы-9; усиление неоваскуляризации.

***В заключение можно отметить, что основные пути формирования иммуносупрессии при злокачественном росте можно представить следующим образом: активация антигенов-индукторов экспансии клеток с иммуносупрессирующей активностью, антигенов-индукторов толерантности, продуктов метаболизма опухолевой клетки, провоспалительных цитокинов и ингибиция функции клеток системы иммунитета (Бережная Н.С., 2009).***

**Гуморальні чинники протипухлинного імунного захисту**

***Роль специфічних антитіл*** При взаємодії антигенів пухлини і В-лімфоцитів, що містять відповідні до них рецептори, відбувається відбір специфічно реагуючих В-клітин. Вони активуються і здійснюють процесинг захоплених пухлинних антигенів. У подальшому активовані В-лімфоцити презентують імуногенний пептид, що є фрагментом антигену, на плазматичній мембрані у складі HLA II класу. Зрілий Т-хелпер, що вже пройшов антиген-специфічну активацію макрофагом, зв'язується з активованим В-лімфоцитом. Це призводить до виділення Т-хелпером інтерлейкіну 2, під дією якого В-клітина починає ділитися і диференціюватися, перетворюючись у плазматичну клітину. Зрілий плазмоцит секретує антигенспецифічні імуноглобуліни (антитіла). Пухлиноспецифічні антитіла зв'язуються з антигенами новоутворення і візуалізують їх для клітин природженої резистентності.

На поверхні пухлини формуються численні імунні комплекси, що призводить до активації комплементу за класичним шляхом. При цьому протипухлинний ефект здійснюється за рахунок утворення мембранатакуючих комплексів з наступним осмотичним лізисом клітини. Проте комплемент навряд чи можна вважати ключовим механізмом у боротьбі з неоплазіями. Справа в тому, що фоновий рівень комплементу людини недостатній для розвитку антитілозалежного лізису значної кількості клітин пухлини. Крім того, комплекс антиген-антитіло залишає мембрану неопластичної клітини раніше, ніж відбувається активація і повна полімеризація комплементу. Пухлинна клітина може від'єднувати свої поверхневі антигени при атаці з боку антитіл. Ця властивість значно зменшує ефективність імунних реакцій. Слід враховувати також, що пухлинні клітини часто зберігають експресію протективних мембранних молекул, що перешкоджають активації каскаду комплементу.Співвідношення фіксованих на пухлині антитіл і циркулюючих імунних комплексів, що утворюються за рахунок від'єднання комплексів АГ-АТ від цитолеми ракових клітин, впливає на прогноз онкогенезу.

**Фактори імунорезистентності пухлинних клітин**

Низька імуногенність антигенів пухлини. Оскільки пухлинні клітини походять із власних клітин макроорганізму, вони зберігають більшість аутоантигенів, до яких ефективно підтримується імунна толерантність.

Дисбаланс між швидкістю проліферації пухлинних і імунокомпетентних клітин. Цілком реальна така ситуація, коли інтенсивність пухлинної проліферації перевищить швидкість накопичення протипухлинних імунних факторів, що неодмінно призведе до неспроможності імунної відповіді.

Зміна антигенів при пухлинній прогресії. В результаті пухлинної прогресії накопичуються генетичні відмінності пухлинних клітин, які перебувають у різних умовах проліферації. Це пов'язано з посиленим мутагенезом неоплазії і призводить до появи нових поверхневих антигенів, яких не можуть розпізнати наявні Т-кілери. Час, що витрачається для імунологічного розпізнавання нових антигенів, проліферації і дозрівання антигенспецифічних цитотоксичних Т-лімфоцитів, використовується пухлиною для активної проліферації і експресії нових антигенних субстанцій.

Селекція імунорезистентних клітин пухлини. Ті пухлинні клітини, що найбільш чутливі до ефекторних механізмів імунної відповіді, знищуються ще на ранніх етапах пухлинного росту. Отже, зі збільшенням терміну існування пухлини зменшується ефективність імунних реакцій, спрямованих проти неї, оскільки сама імунна відповідь сприяє селекції імунорезистентних неопластичних клітин.

Припинення експресії молекул гістосумісності І класу на поверхні клітин пухлини. Це явище найчастіше є результатом селекції імунорезистентних пухлинних клітин. Клітини, що припинили експресію наведених молекул, стають нечутливими до цитотоксичної дії Т-кілерів, оскільки не розпізнаються ними.

Поява розчинних антигенів, асоційованих з пухлиною. Деякі молекули пухлинних антигенів здатні залишати мембрану клітини і циркулювати у вільному стані. Вони розпізнаються імунною системою, "відволікаючи" імунну відповідь від пухлини-продуцента.

Швидкий катаболізм антитіл на мембрані клітин. Антитіла, фіксовані на мембрані пухлинних клітин, "візуалізують" неоплазію для факторів природженої резистентності (макрофагів, комплементу, природних кілерів).Проте завдяки продукції протеолітичних ферментів пухлинні клітини від'єднують імунні комплекси від своєї поверхні раніше, ніж антитіла встигають виконати свою біологічну функцію.

Продукція пухлиною супресорних речовин. Однією з таких речовин є трансформуючий фактор росту Р, який пригнічує реакції клітинного імунітету.

Поява клітинних рецепторів до різних ростових факторів та стимулюючих ріст цитокінів. Велика кількість рецепторів до факторів росту (тромбоцитарного, епідермального, фібробластичного) та до стимулюючих поділ цитокінів (наприклад, IL-1b або IL-2) дозволяють пухлинній клітині підтримувати високий темп проліферації.

Здатність індукувати апоптоз цитотоксичних Т-лімфоцитів. Відомо, що активовані Т-клітини експресують на своїй поверхні молекули Fas, які є рецепторами апоптозу. Загибелі Т-лімфоцитів не відбувається, оскільки при взаємодії з іншими клітинами вони отримують сигнали, що тимчасово відміняють апоптоз. Деякі пухлини починають експресію FasL, котрий здатен індукувати апоптоз у Fas-позитивних клітинах. В такому разі пухлино специфічні Т-кілери не тільки не пошкоджують злоякісні клітини, але й самі гинуть при взаємодії з ними.

Експресія пухлинними клітинами "рецепторів-пасток". Такі рецептори (наприклад, TRAIL-3 або TRAIL-4) за структурою відповідають молекулам, що ініціюють апоптоз у клітині. Проте їхня цитоплазматична ділянка позбавлена домена смерті. Більш того, активація цих рецепторів супроводжується синтезом білків, що стимулюють поділ клітини. Активація "рецепторів-пасток" здійснюється лімфоцитами з метою знищення пухлинних клітин шляхом апоптозу, проте останні не тільки не гинуть, але й отримують можливість посилити темп власної проліферації.

**Імунодіагностика пухлин**

К маркерам злокачественного роста относятся вещества разной природы: антигены, гормоны, ферменты, гликопротеины, липиды, белки, метаболиты. Синтез маркеров обусловлен особенностями метаболизма раковой клетки. Анормальная экспрессия генома — один из основных механизмов продукции маркеров опухолевыми клетками, который обусловливает синтез эмбриональных, плацентарных и эктопических ферментов, антигенов и гормонов.

Диагностическая значимость опухолевого маркера зависит от его чувствительности и специфичности. Пока не существует опухолевых маркеров, отвечающих определению «идеальных», т. е. маркеров с почти 100 % специфичностью (не обнаруживающихся при доброкачественных заболеваниях и у здоровых людей) и 100 % чувствительностью (обязательно выявляемых даже на ранних стадиях развития опухоли).

При исследовании онкомаркеров большое значение имеет такое понятие, как cutoff — отсекающий уровень. Cutoff представляет собой допустимую верхнюю границу концентрации опухолевого маркера у здоровых людей и у пациентов с доброкачественными опухолями. Если ставится задача выявить как можно больше пациентов с опухолями, cutoff должен быть установлен на низком уровне для увеличения чувствительно­сти ценой неизбежного увеличения процента ложноположительных результатов (уменьшения специфичности). Если необходимо уве­личить вероятность соответствия положительного результата теста наличию опухоли, cutoff следует установить на высоком уровне для увеличения специфичности за счет увеличения процента ложноотрицательных результатов (уменьшения чувствительности).

Для большинства онкомаркеров установлены унифицированные значения cutoff, которых придерживаются наиболее авторитетные исследователи и производители соответствующих реагентов.

Альфа-фетопротеин в сыворотке крови Референтные величины **сс**-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови: у взрослых — до 10 МЕ/мл; у беременных с 8-й недели его содержание повышается и составляет во II—III триместрах 28—120 МЕ/мл; у новорожденных в первые сутки жизни — до 100 МЕ/мл. Период полужизни — 3—6 дней.

АФП — онкомаркер, гликопротеин, вырабатываемый желточным мешком эмбриона. Повышение уровня АФП при гепатоцеллюлярном раке печени у 50 % больных выявляется на 1—3 мес. раньше, чем появляются клинические признаки заболевания.

Содержание АФП хорошо коррелирует с ответом на химио-терапевтическое лечение гепатомы, значительное снижение свидетельствует о терапевтической эффективности. Однако в связи с тем, что полный эффект химиотерапии, как правило, отсутствует, нормализации уровня АФП в крови больных не наблюдается. Удаление гепатомы сопровождается резким уменьшением содержания АФП в крови, персистирующее его увеличение говорит о нерадикальности хирургического лечения.

Повышенный уровень АФП определяется также у 9 % пациентов с метастатическим поражением печени при злокачественных опухолях молочной железы, бронхов и колоноректальной карциноме, при гепатитах различной этиологии (повышение при этом носит временный характер).

Определение содержания АФП в сыворотке крови применяют для: диагностики и мониторинга лечения гепатоцеллюлярного рака; диагностики герминогенных опухолей; диагностики метастазов любой опухоли в печень; скрининга в группах высокого риска (цирроз печени, гепатит, дефицит альфа-антитрипсина); для выявления тератобластомы яичка; пренатальной диагностики (пороки развития нервного канала, синдром Дауна у плода); оценки степени зрелости плода.

Раково-эмбриональный антиген в сыворотке крови Референтные величины раково-эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови 0—5 нг/мл, у страдающих алкоголизмом — 7—10 нг/мл, у курящих — 5,0—10,0 нг/мл. Период полужизни — 14 дней. РЭА — гликопротеин, формируемый при эмбриональном развитии в ЖКТ. На уровень РЭА влияет курение и, в меньшей степени, прием алкоголя. Небольшое повышение уровня РЭА наблюдается у 20-50 % больных с доброкачественными заболеваниями кишечника, поджелудочной железы, печени и легких. Основное применение РЭА — мониторинг развития заболевания и эффективности терапии у больных с колоноректальной карциномой. Чувствительность теста составляет при: колоноректальном раке — 50 % при концентрации > 7,0 нг/мл; раке печени — 33 % при концентрации > 7,0 нг/мл; раке молочной железы — 28 % при концентрации > 4,2 нг/мл; раке желудка — 27 % при концентрации > 7,0 нг/мл; раке легких — 22 % при концентрации > 7,4 нг/мл.

Уровень РЭА в сыворотке крови больных раком толстой кишки коррелирует со стадией заболевания и служит показателем эффективности оперативного вмешательства, химио- и лучевой терапии. РЭА может использоваться в качестве раннего индикатора рецидивов и метастазов. При нелеченных злокачественных опухолях уровень РЭА постоянно увеличивается, причем в начальной стадии его рост имеет выраженный характер. Повышенный уровень РЭА может сопровождать рак поджелудочной железы. Чувствительность и специфичность РЭА для диагностики рака поджелудочной железы составляют соответственно 63,3 и 81,7 %.

Определение содержания РЭА в сыворотке крови применяют для: мониторинга течения и лечения рака прямой кишки (повы­шение концентрации до 20 нг/мл — диагностический при­знак злокачественных опухолей различной локализации); мониторинга опухолей ЖКТ, опухолей легких, опухолей мо­лочной железы; ранней диагностики рецидивов и метастазов рака; мониторинга в группах риска (цирроз, гепатит, панкреатит).

Карбогидратный антиген СА 19-9 в сыворотке крови Референтные величины СА 19-9 в сыворотке крови до 37 МЕ/мл. Период полужизни — 5 дней. СА 19-9 — гликопротеин, обнаруживаемый в фетальном эпителии поджелудочной железы, желудка, печени, тонкой и толстой кишки, легких. У взрослых данный антиген является маркером железистого эпителия большинства внутренних органов и продуктом их секреции. Следует учитывать, что антигенная детерминанта антигена СА 19-9 и антигена группы крови Льюис (Le(a-b-) кодируется одним геном. Этот ген отсутствует у 7—10% людей в популяции. Соответственно, у такого количества людей генетически отсутствует возможность синтеза СА 19-9, поэтому даже при наличии злокачественной опухоли из железистого эпителия уровень маркера в сыворотке крови не определяется или его концентрация находится на очень низких цифрах. СА 19-9 выводится исключительно с желчью, поэтому даже незначительный холестаз может быть причиной значительного повышения его уровня в крови. Повышение концентрации СА 19-9 (до 100 МЕ/мл и даже до 500 МЕ/мл) может наблюдаться также при доброкачественных и воспалительных заболеваниях ЖКТ (в 50 % случаев панкреатита) и печени (гепатит, цирроз), при муковисцидозе и воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин (в 25 % случаев эндометриоза и миомы матки). У этих групп больных СА 19-9 может быть использован в качестве маркера мониторинга лечения этих заболеваний.

Как онкомаркер СА 19-9 имеет чувствительность 82 % в случае карциномы поджелудочной железы. Его уровень выше 10 000 МЕ/мл свидетельствует о наличии отдаленных метастазов. Исследование уровня СА 19-9 в динамике дает ценную информацию для оценки эффективности хирургического лечения и определения прогноза. СА 19-9 имеет чувствительность от 50 до 75 % при гепатоби-лиарной карциноме. В настоящее время СА 19-9 является вторым по значимости (после РЭА) маркером для диагностики карциномы желудка. Его повышение наблюдается у 42—62 % больных раком желудка.

Чувствительность СА 19-9 составляет: у больных раком поджелудочной железы — 82 % при cutoff более 80 МЕ/мл; у больных раком печени — 76 % при cutoff более 80 МЕ/мл; у больных раком желудка — 29 % при cutoff более 100 МЕ/мл; у больных колоноректальным раком — 25 % при cutoff более 80 МЕ/мл.

У больных серозным раком яичников повышенный (в 2—4 раза) уровень СА 19-9 выявляют в 40—45 % случаев заболевания. Определение СА 19-9 необходимо использовать в сочетании с маркером СА 72-4 у больных муцинозным раком яичников, так как более 80 % таких пациенток имеют повышенный уровень СА 19-9. Несмотря на относительную специфичность СА 19-9 для рака яичников, у 50 % больных он может применяться для оценки эффективности лечения.

Определение содержания СА 19-9 в сыворотке крови применяется для: диагностики и мониторинга лечения рака поджелудочной железы; раннего обнаружения метастазирования опухоли поджелу­дочной железы; мониторинга рака толстой кишки, желудка, желчного пузыря и желчных протоков; диагностики и мониторинга лечения рака яичников в сочетании с СА 125 и СА 72-4.

Муциноподобный ассоциированный антиген в сыворотке крови Референтные величины муциноподобного ассоциированного антигена (МСА) в сыворотке крови до 11 МЕ/мл. МСА — опухоль-ассоциированный антиген, присутствующий в клетках молочной железы. Представляет собой сывороточный муцин-гликопротеид. Концентрация МСА в сыворотке крови увеличивается при раке молочной железы и в 20 % — при доброкачественных заболеваниях молочной железы. МСА применяется для мониторинга течения карциномы молочной железы. При уровне cutoff 11 МЕ/мл МСА имеет специфичность 84 % и чувствительность до 80% в зависимости от клинической стадии опухоли. Исследование МСА важно для мониторинга эффективности оперативного, химио- и лучевого лечения рака молочной железы.

Определение содержания МСА в сыворотке крови применяется для: мониторинга больных раком молочной железы; диагностики отдаленных метастазов рака молочной железы.

Раковый антиген СА 125 в сыворотке крови Референтные величины СА 125 у женщин в сыворотке крови до 35 МЕ/мл, при беременности сроком 1—2 нед. — до 100 МЕ/мл; у мужчин — до 10 МЕ/мл. Период полужизни — 4 дня. СА 125 — гликопротеин, присутствующий в серозных оболочках и тканях. У женщин детородного возраста основным источником данного маркера является эндометрий, с чем связано циклическое изменение уровня СА 125 в крови в зависимости от фазы менструального цикла. В период менструации его концентрация в крови повышается. При беременности СА 125 выявляется в экстракте плаценты, в сыворотке крови беременной (I триместр), в амниотической жидкости (16—20 нед.). У здоровых женщин на уровень СА 125 в крови оказывает влияние синтез этого маркера в мезотелии брюшной и плевральной полостей, перикарде, эпителии бронхов, маточных труб, яичников, а у мужчин (в дополнение к серозным полостям) — в эпителии семенников.

Концентрация СА 125 в крови повышается при неопухолевых заболеваниях с вовлечением в процесс серозных оболочек — перитоните, перикардите, плеврите разной этиологии. Более значительное увеличение уровня СА 125 в крови наблюдается иногда при различных доброкачественных гинекологических опухолях (кисты яичников), а также при воспалительных процессах, вовлекающих придатки, и доброкачественной гиперплазии эндометрия. Однако в большинстве таких случаев концентрация СА 125 в сыворотке крови не превышает 100 МЕ/мл. Незначительный подъем уровня этого маркера выявляется также в I триместре беременности, при различных аутоиммунных заболеваниях (коллагенозы), гепатите, хроническом панкреатите и циррозе печени. У больных с застойной сердечной недостаточностью концентрация СА 125 в крови повышается.

Исследование СА 125 в крови применяют для мониторинга серозного рака яичников и диагностики его рецидивов. При уровне cutoff 65 МЕ/мл СА 125 имеет чувствительность до 87 % в зависимости от стадии и гистологического типа опухоли. СА 125 является полезным маркером для оценки эффективности лечения и раннего обнаружения рецидивов эндометриоза. Уровень СА 125 повышается у 15-30% больных со злокачественными опухолями железистого генеза — ЖКТ, поджелудочной железы, бронхов, молочной железы. Значения СА 125 в сыворотке крови у этих пациентов, превышающие 150-200 МЕ/мл, свидетельствуют о вовлечении в процесс серозных оболочек.

Определение содержания СА 125 в сыворотке крови приме­няют для: диагностики рецидивов рака яичника; мониторинга лечения и контроля течения рака яичников; диагностики новообразований родовых путей, брюшины, плевры; диагностики серозного выпота в полости (перитонит, плеврит); диагностики эндометриоза.

Карбогидратный антиген СА 72-4 в сыворотке крови Референтные величины СА72-4 в сыворотке крови 0-4,6 МЕ/мл. СА 72-4 — муциноподобный гликопротеин. Он экспрессируется во многих тканях плода и практически не обнаруживается в тканях взрослого человека. Однако уровень СА 72-4 повышается в сыворотке крови больных, страдающих такими злокачественными опухолями железистого генеза, как карцинома желудка, толстой кишки, яичников, легких. Особенно высокая концентрация СА 72-4 в крови определяется при карциноме желудка. При уровне cutoff 3 МЕ/мл СА 72-4 имеет специфичность 100 % и чувствительность 48 % для карциномы желудка при дифференциации ее с доброкачественными желудочно-кишеч­ными заболеваниями. СА72-4 является полезным маркером для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии при карциноме желудка.

Определение СА 72-4 имеет важное значение при слизеобразующей карциноме яичника. У больных серозным раком яичников повышенный уровень СА 72-4 обнаруживают в 42-54 % случаев, а при муцинозном раке яичников — в 70-80 %. В связи с этим СА 72-4 необходимо использовать в качестве специфического маркера муцинозного рака яичников, а сочетанное определение СА 125 и СА 72-4 — как дополнительный метод в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников (повышенный уровень СА 72-4 с вероятностью более 90 % свидетельствует о злокачественном процессе).

Повышенный уровень СА 72-4 изредка обнаруживается при доброкачественных и воспалительных процессах.

Определение содержания СА 72-4 в сыворотке крови применяют для: мониторинга бронхогенного немелкоклеточного рака легкого; мониторинга лечения и контроля течения рака желудка; диагностики рецидивов рака желудка; дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников; мониторинга лечения и контроля течения муцинозного рака яичников.

Раковый антиген СА 15-3 в сыворотке крови Референтные величины **СА** 15-3 в сыворотке крови до 27 МЕ/мл, в III триместре беременности — до 40 МЕ/мл. Период полужиз­ни — 7 дней. СА 15-3 — антиген мембраны клеток метастазирующей карциномы молочной железы. У здоровых лиц может определяться на эпителии секретирующих клеток и в секретах. СА 15-3 обладает достаточно высокой специфичностью по отношению к карциноме молочной железы в сравнении с доброкачественными заболеваниями ее. Лишь иногда выявляется небольшое повышение маркера (до 50 МЕ/мл) у больных циррозом печени. СА 15-3 главным образом используют для мониторинга течения заболевания и эффективности лечения рака молочной железы. При прочих опухолях (карцинома яичников, шейки матки и эндометрия) повышение уровня маркера наблюдается только на поздних стадиях развития.

Определение концентрации СА 15-3 используют для мониторинга лечения и диагностики рецидивов рака молочной железы и легких.

Бета-хорионический гонадотропин в сыворотке крови Референтные величины бета-хорионического гонадотропина (β**-**ХГ**)** в сыворотке крови: у взрослых — до 5 МЕд/мл; при беременности 7-10 дней — более 15 МЕд/мл, 30 дней — 100-5000 МЕд/мл, 10 нед. 50 000-140 000 МЕд/мл, 16 нед. - 10 000-50 000 МЕд/мл. Период полужизни — в среднем 2,8 дня. β -ХГ — гликопротеид, выделяемый синцитиальным слоем трофобласта во время беременности. Он поддерживает активность и существование желтого тела, стимулирует развитие эмбриобласта. Выделяется с мочой. Обнаружение β -ХГ в сыворотке крови служит методом ранней диагностики беременности и патологии ее развития. В онкологии определение β -ХГ используется для контроля за лечением трофобластических и герминогенных опухолей. У мужчин и небеременных женщин патологическое повышение уровня β -ХГ является признаком наличия злокачественной опухоли. Заболевания и состояния, при которых изменяется уровень β-ХГ в крови, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Заболевания и состояния, при которых изменяется уровень β **–**ХГв крови

|  |  |
| --- | --- |
| Увеличение концентрации | Снижение концентрации |
| Беременность | Снижение концентрации относительно фазы беременности свидетельствует о наличии:  • внематочной беременности  • повреждения плаценты во время беременности  • угрозы выкидыша |
| Герминогенные опухоли (хорионэпи-телиома) |
| Пузырный занос |
| Пороки развития нервного канала плода, синдром Дауна |
| При неполном удалении плодного яйца во время аборта |
| Трофобластическая опухоль |
| Тератома яичка |
| Многоплодная беременность |
| Менопауза |
| Эндокринные нарушения |
| Семинома |

Чувствительность определения уровня р-ХГ в крови при кар­циноме яичника и плаценты — 100 %, при хорионаденоме — 91%, при несеминоматозных герминомах— 48—86%, при семиноме — 7-14%. Повышенный уровень β-ХГ наблюдается у 100% больных с опухолями трофобласта и у 70 % больных с несеминомными опухолями яичка, содержащими элементы синцитиотрофобласта. Стрижаков А. Н., Баев О. Р., 1995]. Снижение уровня β-ХГ при лечении трофобластических опухолей может служить критерием эффективности терапии и благоприятного прогноза, поскольку подавляется рост наиболее агрессивных элементов опухоли.

Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке крови Референтные величины антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке крови до 2 нг/мл. Период полужизни — 20 мин. SCC представляет собой гликопротеид. Наиболее часто определение этого маркера применяют для мониторинга течения и эффективности терапии плоскоклеточной карциномы шейки матки (чувствительность — 70-85 %), носоглотки и уха. Определение уровня SCC в крови не только позволяет обнаружить рецидив на ранней стадии, но и отражает реакцию уже обнаруженной карциномы на проводимую терапию. Повышенный уровень SCC выявляется в 17 % случаев немелкоклеточного рака и в 31 % случаев плоскоклеточной карциномы легких (специфичность — 95 %). Курение не оказывает влияния на уровень SCC.

Простатический специфический антиген в сыворотке крови Референтные величины простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови: у мужчин до 40 лет — до 2,5 нг/мл, после 40 лет — до 4,0 нг/мл. Период полужизни — 2-3 дня. ПСА — гликопротеид, выделяемый клетками эпителия канальцев предстательной железы. В связи с тем что ПСА образуется в парауретральных железах, только очень малые количества его могут обнаруживаться у женщин. Значительное повышение уровня ПСА в сыворотке крови иногда обнаруживается при гипертрофии пред­стательной железы, а также при воспалительных ее заболеваниях. При уровне cutoff 10 нг/мл специфичность по отношению к доброкачественным заболеваниям предстательной железы составляет 90 %. Пальцевое ректальное исследование, цистоскопия, колоноскопия, трансуретральная биопсия, лазерная терапия, задержка мочи также могут вызвать более или менее выраженный и длительный подъем уровня ПСА. Влияние этих процедур на уровень ПСА максимально выражено на следующий день после их проведения, причем наиболее значительно — у больных с гипертрофией простаты. Исследование ПСА в таких случаях рекомендуется проводить не ранее чем через 7 дней после перечисленных процедур.

Уровень ПСА имеет тенденцию к увеличению с возрастом, поэтому понятие допустимой верхней границы нормы для разных возрастных групп различно (табл. 4).

Таблица 4. Допустимые нормальные значения ПСА в зависимости от возраста

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Возраст, годы | | | |
| 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 |
| ПСА, нг/мл | 2,5 | 3,5 | 4,5 | 6,5 |

Исследование ПСА применяют для диагностики и мониторинга лечения рака предстательной железы, при котором его концентрация увеличивается, а также для мониторинга состояния пациентов с гипертрофией простаты в целях как можно более раннего обнаружения рака этого органа. Уровень ПСА выше 4,0 нг/мл обнаруживается примерно у 80—90 % больных раком и у 20 % больных аденомой предстательной железы.

При оценке уровня ПСА в крови необходимо ориентироваться на следующие показатели: 0—4 нг/мл — норма; 4—10 нг/мл — подозрение на рак предстательной железы; 10—20 нг/мл — высокий риск рака предстательной железы; 20—50 нг/мл — риск диссеминированного рака предстатель­ной железы; 50—100 нг/мл — высокий риск метастазов в лимфатические узлы и отдаленные органы; более 100 нг/мл — всегда метастатический рак предстатель­ной железы.

Мониторинг концентрации ПСА обеспечивает более раннее обнаружение рецидива и метастазирования, чем прочие методы. При этом изменения даже в пределах границ нормы являются информативными. После тотальной простатэктомии ПСА не должен выявляться, его обнаружение свидетельствует об остаточной опухолевой ткани, региональных или отдаленных метастазах. Следует учитывать, что уровень остаточной концентрации находится в пределах от 0,05 до 0,1 нг/мл, любое превышение этого уровня указывает на рецидив. Уровень ПСА определяют не ранее чем через 60-90 дней после операции в связи с возможными ложноположительными результатами из-за незавершенного клиренса ПСА, присутствовавшего в крови до простатэктомии. При эффективной лучевой терапии уровень ПСА должен снижаться в течение первого месяца в среднем на 50%. Его уровень снижается и при проведении эффективной гормональной терапии. Контроль за уровнем ПСА у больных с леченным раком предстательной железы следует проводить каждые 3 месяца, что позволяет своевременно выявить отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Определение уровня ПСА в сыворотке применяют для диагностики и мониторинга лечения рака простаты, а также в качестве диспансерного теста у всех мужчин старше 50 лет.

Свободный простатический специфический антиген в сыворотке крови Содержание свободного ПСА в сыворотке крови в норме составляет более 15 % от общего ПСА. Период полужизни — 7 ч. Клиническая ценность определения ПСА в крови значительно возрастает при определении различных его форм, соотношение которых соответствует виду патологического процесса, протекающего в предстательной железе. В сыворотке крови ПСА находится в двух формах: свободной и связанной с различными антипротеазами. Уровень свободного ПСА меняется в зависимости как от индивидуальных особенностей организма, так и от вида заболевания предстательной железы. При раке предстательной железы в клетках опухоли не только повышается продукция ПСА, но и значительно возрастает синтез а1-антихимотрипсина, в результате увеличивается количество связанной и снижается содержание свободной фракции ПСА при увеличении общей концентрации этого антигена. Как следствие, содержание свободной фракции ПСА в сыворотке крови при раке предстательной железы значительно ниже, чем в норме и при доброкачественном процессе. На этом основана дифференциальная диагностика рака и гиперплазии этого органа. Сущность исследования заключается в параллельном определении общего ПСА и свободной фракции ПСА и расчете процента их соотношения:

.

Определение свободной фракции ПСА показано при увеличении общего ПСА. При значениях этого соотношения ниже 15 % требуется проведение ультразвукового исследования и биопсии. Если этот показатель выше 15%, необходимо наблюдение и повторное обследование через 6 мес. Вероятность рака предстательной железы, основанная на значениях общего и свободного ПСА, приведена в табл. 5.

Таблица 5. Вероятность рака предстательной железы

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Уровень общего ПСА, нг/мл | Вероятность рака, % | Свободный , ПСА, % | Вероятность рака,% |
| 0-2 | 1 | 0-10 | 56 |
| 2-4 | 15 | 10-15 | 28 |
| 4-10 | 25 | 15-20 | 20 |
| > 10 | >50 | 20-25 | 16 |
|  |  | >25 | 8 |

Нейронспецифическая енолаза в сыворотке крови Референтные величины нейронспецифической енолазы (НСБ) в сыворотке крови до 13,2 нг/мл. НСЕ — цитоплазматический гликолитический фермент, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной ткани. Повышение содержания НСЕ в сыворотке крови имеет место при мелкоклеточном раке легкого и нейробластомах, лейкозах, после лучевой и рентгенотерапии, после рентгенологического обследования. Концентрация НСЕ до 20 нг/мл и более может встречаться при доброкачественных заболеваниях легких, поэтому для клинической диагностики злокачественных заболеваний предпочтителен выбор уровня cutoff более 25 нг/мл. Необходимо помнить, что НСЕ присутствует в эритроцитах, поэтому гемолиз завышает результаты исследования.

НСЕ-тест наиболее показан для диагностики и мониторинга эффективности терапии при мелкоклеточном раке легкого. Уровень НСЕ выше 25 нг/мл отмечается у 60 % больных, выше 70 нг/мл — у 40 % больных с мелкоклеточным раком легкого. Сочетанное определение НСЕ и фрагмента цитокератина-19 (CYFRA-21-1) увеличивает чувствительность диагностики карциномы легкого до 62 %, в то время как при комбинации НСЕ и РЭА достигается чувствительность 57 %.

Уровень НСЕ является ценным показателем при нейробластоме: при значении cutoff 25 нг/мл чувствительность по отношению к данной опухоли составляет 85 %.

Определение уровня НСЕ в сыворотке крови необходимо для диагностики и мониторинга лечения мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы.

CYFRA-21-1 в сыворотке крови Референтные величины CYFRA-21-1 в сыворотке крови до 3,3 нг/мл. Цитокератины — нерастворимые каркасные белки. В отличие от цитокератинов, фрагменты цитокератина растворимы в сыворотке. Цитокератины играют важную роль в дифференциации тканей. CYFRA-21-1 обладает хорошей специфичностью по отношению к доброкачественным заболеваниям легких, уровень cutoff 3,3 нг/мл обеспечивает специфичность 95 %. Незначительный подъем уровня CYFRA-21-1 до 10 нг/мл обнаруживается при прогрессирующих доброкачественных заболеваниях печени и при почечной недостаточности.

CYFRA-21-1 является маркером выбора для немелкоклеточной карциномы легкого. При специфичности 95% CYFRA-21-1 имеет значительно более высокую чувствительность (49 %), чем РЭА (29 %). Чувствительность CYFRA-21-1 при плоскоклеточной карциноме легких заметно выше (60 %), чем чувствительность РЭА (18 %). CYFRA-21-1 и РЭА обнаруживают сходную диагностическую чув­ствительность (42 и 40 % соответственно) при аденокарциноме легких. Сочетание этих двух маркеров увеличивает чувствительность до 55%.

CYFRA-21-1 — наиболее эффективный из всех известных маркеров для мониторинга течения мышечно-инвазивной карциномы мочевого пузыря. При специфичности 95 % CYFRA-21-1 имеет чувствительность 56 % для инвазивных опухолей всех стадий. Чувствительность CYFRA-21-1 зависит от стадии заболевания: 4 % — в I стадии, более 33 % — во II стадии, 36 % — в III стадии и до 73 % — в ГУ стадии рака мочевого пузыря.

Онкомаркер HER-2/neu в сыворотке крови Референтные величины онкомаркера HER-2/neu в сыворотке крови менее 15 нг/мл. Онкомаркер HER-2/neu — рецептор человеческого эпидермального фактора роста — белок, обнаруживаемый на нормальных клетках эпидермального происхождения. Он состоит из трех функциональных частей: внутренней (цитозольной), короткой трансмембранной и экстра-целлюлярной. В результате протеолитических процессов экс-трацеллюлярная часть рецептора HER-2/neu попадает в кровь, где может быть идентифицирована. До последнего времени наличие рецепторов HER-2/neu у больных раком молочной железы определяли гистохимически после пункции опухоли. Эти рецепторы обнаруживают только у 20—30 % женщин с раком молочной железы. ***Основной целью гистохимического исследования является определение показаний для лечения герцептином (моноклональное антитело к рецепторам HER-2/neu), которое показано при обнаружении более 10 % позитивных клеток (2+ или 3+).*** Однако в дальнейшем оказалось, что значительная часть больных раком молочной железы положительно реагируют на лечение герцептином при отрицательном результате гистохимического исследования.

В настоящее время получены тест-системы для количественного определения уровня HER-2/neu в сыворотке крови, который хорошо коррелирует с данными гистохимического исследования. Повышение уровня HER-2/neu в сыворотке крови наблюдают у женщин с раком молочной железы, особенно при наличии метастазов. В качестве cutoff используют величину 15 нг/мл. Значения выше этого уровня свидетельствуют о HER-2/пеи-позитивном раке молочной железы. Повышенный уровень HER-2/neu тесно коррелирует с плохим прогнозом, низкой выживаемостью и агрессивным течением заболевания (такие опухоли обладают высокой пролиферативной и метастатической активностью). Эффективная специфи­ческая (герцептин), гормональная и химиотерапия сопровождаются снижением уровня HER-2/neu в сыворотке крови. Содержание HER-2/neu и других онкомаркеров в сыворотке крови у больных с метастазами рака молочной железы приведено в табл. 6.

Таблица 6. Уровень онкомаркеров в сыворотке крови у больных с метастазами рака молочной железы [Kish L. et al., 2002]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Онкомаркер | Наличие HER-2/neu в сыворотке крови | |
| негативные (< 15 нг/мл) | позитивные (> 15 нг/мл) |
| HER-2/neu, нг/мл | 11,2 + 2,3 | 284,8 ±819,3 |
| СА 15-3, МЕ/мл | 101,2 ±16,7 | 163,2 ±249,8 |
| НСЕ, нг/мл | 4,5 ±8,1 | 61,6 + 215,4 |

Определение содержания HER-2/neu в сыворотке крови применяют для: мониторинга женщин с метастатическим раком молочной железы; подбора пациентов к проведению специфической терапии (герцептин); диагностики рецидивов рака молочной железы; определения прогноза и течения рака молочной железы; мониторинга специфической терапии, а также лечения гормональными и химиотерапевтическими препаратами.

Онкомаркер СА 242 в сыворотке крови Референтные величины СА 242 в сыворотке крови менее 20 МЕ/мл. СА 242 — гликопротеин, который экспрессируется на том же муциновом апопротеине, что и СА 19-9. В доброкачественных опухолях экспрессия СА 242 низкая, а в случае злокачественных опухолей, напротив, его экспрессия значительно выше по сравнению с СА 19-9. В связи с этим при доброкачественных заболеваниях ЖКТ возможны только единичные случаи повышения уровня СА 242, в то время как большой процент пациентов с повышенными уровнями СА 19-9 страдает обструктивними заболеваниями желчевыводящих путей, панкреатитами и заболеваниями печени. СА 242 — новый онкомаркер для диагностики и оценки эффективности лечения рака поджелудочной железы, рака толстого кишечника и прямой кишки.

Чувствительность маркера СА 242 при раке поджелудочной железы выше по сравнению с чувствительностью СА 19-9 на всех стадиях заболевания (при I стадии по Dukes — 41 и 29% соответственно). При раке толстого кишечника и прямой кишки СА 242 является более чувствительным, чем другие онкомаркеры (чувствительность СА 242 — 40 %, специфичность — 90 %; чувствительность СА 19-9 — 23%). Совместное использование СА242 и СА 19-9 не увеличивает диагностическую чувствительность теста. Комбинация СА 242 и РЭА повышает чувствительность теста в отношении диа­гностики рака толстого кишечника и прямой кишки на 25—40%. Выживаемость у пациентов с раком толстого кишечника при уровне СА 242 более 20 МЕ/мл после оперативного лечения составляет ме­нее 1,5 лет, при уровне менее 20 МЕ/мл — более 5 лет.

Опухолевый антиген мочевого пузыря (ВТА) в моче ВТА в моче в норме не обнаруживается. Определение ВТА в моче является скрининговым методом для диагностики рака мочевого пузыря, а также для динамического наблюдения за пациентами после оперативного лечения. Антиген выявляется у 70-80 % больных при раке мочевого пузыря в стадии Т3 и у 58% при раке in situ. При эффективном оперативном лечении ВТА в моче исчезает, его появление свидетельствует о рецидиве заболевания. Следует иметь в виду, что исследование на выявление опухолевого антигена мочевого пузыря может быть ложноположительным при гломерулонефрите, инфекциях и травмах мочевыводящих путей вследствие попадания крови в мочу. Среди качественных тестов наибольшее распространение получили ВТА stat Test и ВТА TRAK Test. Первый из них является иммунохроматографическим методом, позволяющим производить с использованием моноклональных антител быстрый специфический анализ антигена опухоли мочевого пузыря в моче в амбулаторных условиях. Он считается положительным, если в окошечке появится розовая или красно-коричневая полоска. ВТА TRAK Test более сложен, поэтому выполняется лабораторией. По своим диагностическим возможностям он несколько точнее в определении антигена опухоли мочевого пузыря в моче и может применяться самостоятельно или для подтверждения положительного результата ВТА stat Test.

Бета-2-микроглобулин в сыворотке крови и моче Референтные величины Р**2-**МГ**:** в сыворотке крови — 660-2740 нг/мл, в моче — 3,8-251,8 нг/мл. Период полужизни — 40 мин. β2-МГ — низкомолекулярный белок поверхностных антигенов клеточных ядер. Присутствие его в сыворотке обусловлено процессами деградации и репарации отдельных элементов клеток. β2-МГ свободно проходит через мембрану почечных клубочков, 99,8 % его затем реабсорбируется в проксимальном отделе почечных канальцев. Уменьшение клубочковой фильтрации способствует повышению уровня β 2-МГ в сыворотке крови, нарушение функции почечных канальцев приводит к экскреции больших количеств β2-МГ с мочой. Верхний предел реабсорбционной способности почечных канальцев достигается при концентрации β2-МГ в сыворотке крови 5000 нг/мл. К состояниям, при которых повышается уровень сывороточного β2-МГ, относятся: аутоиммунные заболевания, нарушения клеточного иммунитета (например, пациенты со СПИДом), состояния после трансплантации органов. Повышение уровня β2-МГ в спиномозговой жидкости у больных лейкемией свидетельствует о вовлечении в процесс ЦНС. Определение β2-МГ в крови и моче проводят больным при диагностике гломерулонефрита и канальцевых нефропатий, а также для выяснения прогноза у пациентов с неходжкинскими лимфомами и, в особенности, у пациентов с множественной миеломой (больные с повышенным уровнем имеют значительно более низкую продолжительность жизни, чем больные с нормальными значениями).

Определение β2-МГ необходимо для мониторинга лечения гемобластозов, миеломы, контроля активации лимфоцитов при трансплантации почки.

Концентрация β2-МГ в крови повышается при почечной недостаточности, острых вирусных инфекциях, иммунодефицитах, в том числе СПИДе, аутоиммунных заболеваниях, гемобластозах (В-клеточных), миеломе, острых лейкозах и лимфомах с поражением ЦНС.

Концентрация Р2-МГ в моче повышается при диабетической нефропатии, интоксикации тяжелыми металлами (соли кадмия).

Пируваткиназа М2-типа в сыворотке крови Референтные величины пируваткиназы М2-типа в сыворотке крови менее 15,0 Ед/л (90% специфичность), пограничные значения — 15—20 Ед/л, патологические значения — 20 Ед/л и выше. Большинство опухолей человека характеризуются избыточной продукцией изомерной формы пируваткиназы, получившей название опухолевой пируваткиназы М2-типа (ПК-М2). Этот изомер высвобождается из опухолевых клеток в кровоток, где его содержание может быть определено количественно с использованием ИФА-метода. Повышенный уровень ПК-М2 в крови указывает на наличие в организме человека клеток со специфическим опухолевым метаболизмом независимо от их происхождения и локализации и высоко коррелирует со степенью злокачественности (стадии), но не гистологическим типом опухоли.

ПК-М2 является высокоспецифическим опухолевым белком, не обладающим органоспецифичностью, поэтому может быть маркером выбора для диагностики, мониторирования течения и оценки эффективности лечения различных опухолей.

Наиболее часто в клинической практике определение ПК-М2 используют для диагностики опухолей почки, в отношении которых он обладает высокой чувствительностью и специфичностью. В комбинации с другими маркерами ПК-М2 служит для диагностики и мониторирования течения рака легкого и молочной железы, опухолей ЖКТ (пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы).

Алгоритм исследования онкомаркеров

Специфичность опухолевых маркеров (ОМ) — процент здоровых лиц и больных с доброкачественными новообразованиями, у кото­рых тест дает отрицательный результат.

Чувствительность ОМ — процент результатов, которые являются истинно положительными в присутствии данной опухоли.

Пороговая концентрация (cutoff) — верхний предел концентрации ОМ у здоровых лиц и больных незлокачественными новообразованиями.

Факторы, влияющие in vitro на уровень ОМ в крови: условия хранения сыворотки (нужно хранить в холоде); время между взятием образца и центрифугированием (не более 1 ч); гемолизированная и иктеричная сыворотка (повышается уровень НСЕ); контаминация образца (повышается уровень РЭА и СА 19-9); • прием лекарственных препаратов (повышают уровень ПСА: аскорбиновая кислота, эстрадиол, ионы 2- и 3-валентных металлов, аналоги гуанидина, нитраты, митамицин).

**Факторы, влияющие *in vivo* на уровень ОМ в крови:** продукция опухолью ОМ; выделение в кровь ОМ; масса опухоли; кровоснабжение опухоли; суточные вариации (взятие крови на исследование в одно и то же время); положение тела в момент взятия крови; влияние инструментальных исследований (рентгенография повышает НСЕ, колоноскопия и пальцевое исследование — ПСА, биопсия — АФП); катаболизм ОМ — функционирование почек, печени, холестаз; алкоголизм, курение.

**Определение ОМ в клинической практике:** дополнительный метод диагностики онкологических заболеваний в комбинации с другими исследованиями; ведение онкологических больных — мониторинг терапии и контроль течения заболевания, идентификация остатков опухоли, множественных опухолей и метастазов (концентрация ОМ может быть повышена после лечения за счет распада опухоли, поэтому исследование следует проводить спустя 14-21 день после начала лечения); раннее обнаружение опухоли и метастазов (скрининг в группах риска — ПСА и АФП); прогноз течения заболевания.

**Схема назначения исследований ОМ:**

1) определить уровень ОМ перед лечением и в дальнейшем исследовать те онкомаркеры, которые были повышены;

2) после курса лечения (операции) исследовать через 2—10 дней (соответственно периоду полужизни маркера) с целью установления исходного уровня для дальнейшего мониторинга;

3) для оценки эффективности проведенного лечения (операции) провести исследование спустя 1 мес;

4) дальнейшее изучение уровня ОМ в крови проводить 1 раз в месяц в течение 1-го года после лечения, 1 раз в 2 месяца в течение 2-го года после лечения, 1 раз в 3 месяца в течение 3—5 лет (рекомендации ВОЗ);

5) проводить исследование ОМ перед любым изменением лечения;

6) определять уровень ОМ при подозрении на рецидив и метастазирование;

7) определять уровень ОМ через 3-4 нед. после первого выявления повышенной концентрации.

Схема рационального использования ОМ для диагностики онкологических заболеваний приведена в табл. 7.

Таблица 7. Определение опухолевых маркеров

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Опухоль (локализация) | Маркер | | | | | | | | | | | | | | |
| РЭА | АФП | СА 19-9 | СА 72-4 | СА125 | СА 15-3 | НСЕ | МСА | SCC | Cyfra-21-1 | р-хг | ПСА | кт | тг | СА242 |
| Рак толстой кишки (прямой кишки) | **■** |  | ♦ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ♦ |
| Рак поджелу­дочной железы | • |  | **■** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **■** |
| Рак желудка | ♦ |  | • | **■** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Рак пищевода | • |  |  |  |  |  |  |  | • |  |  |  |  |  |  |
| Гепатокарци-нома |  | **■** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Рак билиарных протоков |  | ♦ | **■** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Рак молочной железы | **■** |  |  |  |  | **■** |  | **■** |  |  |  |  |  |  |  |
| Рак яичников | • |  |  | ♦ | **■** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Рак шейки матки | ♦ |  |  |  |  |  |  |  | **■** |  |  |  |  |  |  |
| Мелкоклеточ­ный рак легкого | • |  |  |  |  |  | **■** |  |  | ♦ |  |  |  |  |  |
| Немелкокле-точный рак легкого | **■** |  |  | ♦ |  | **■** |  |  |  | **■** |  |  |  |  |  |
| Рак предста­тельной железы |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ■ |  |  |  |
| Рак мочевого пузыря |  |  |  |  |  |  |  |  |  | • |  |  |  |  |  |
| Рак щитовидной железы | • |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **■** | ■ |  |
| Опухоли носо-глотки | • |  |  |  |  |  |  |  | **■** |  |  |  |  |  |  |
| Герминогенные опухоли яичка и яичника |  | **■** |  |  |  |  |  |  |  |  | **■** |  |  |  |  |
| Хорионкар-цинома |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **■** |  |  |  |  |

Примечание. КТ — кальцитонин; ■ — высокая степень значимости маркера для конкретной опухоли; ♦ — средняя степень значимости для конкретной опухоли; • — дополнительный маркер для конкретной опухоли.

**Імунотерапія пухлин**

В организме существует целый ряд механизмов, позволяющих противостоять появлению и развитию опухоли. Как известно, работа иммунной системы направлена в том числе и на элиминацию клеток, несущих признаки отличия от нормальных тканей человека.

Попытки стимуляции иммунной системы для лечения рака предпринимались давно и неоднократно. Однако лишь в последние годы удалось добиться определенного эффекта от применения ряда иммуномодулирующих препаратов. Прежде всего это бактерии и их компоненты (БЦЖ), некоторые синтетические препараты (левамизол), интерфероны и интерлейкины. Наиболее эффективным является их применение при раке мочевого пузыря, раке почки и меланоме. В других случаях клинический эффект неспецифической иммуностимуляции не очень убедителен.

Моноклональні антитіла Припускали, що розроблена технологія отримання імунотоксинів (ан- титіл, до яких приєднані токсичні сполуки) для прямого і непрямого впливу на пухлину або для активації Т-кілерів повинна забезпечити специфічну імунотерапію пухлин. Однак є лише деякі антигени клітинної поверхні, що могли б слугувати більш-менш специфічними мішенями для антитіл. До них відносяться, наприклад, раково-ембріональний антиген при пухлинах товстої кишки або ідіотипові антигенні детермінанти імуноглобулінів при В-клітинних лімфомах. Тому застосування моноклональних антитіл та імунотоксинів в імунотерапії раку поки що дуже обмежене. Проте моноклональним антитілам належить головна роль у імунофенотипуванні гемобластозів.

Т-лімфоцити, що інфільтрують пухлину Доведена терапевтична ефективність використання TIL (tumor infiltraiting limphocytes) разом з IL2 при метастатичних меланомах і деяких інших пухлинах. TIL є активованими цитотоксичними Т-лімфоцитами та природними кілерами, що здатны руйнувати пухлину.

Цитокінотерапія пухлин проводиться із застосуванням препаратів інтерферонів (IFN), інтерлейкіну 2 та TNF-α. Препарати INF підвищують цитотоксичну активність природних кілерів. Механізм антипухлинноъ дії INF може включати активацію апоптозу. У деяких випадках відзначається нормалізація співвідношення CD47CD8+ Т-клітин. Аналіз результатів застосування INF у онкологічних хворих виявив його ефективність при метастатичному ракові нирки, меланомі, гемобластозах та інших пухлинах. При лікуванні хворих з метастатичним раком нирки препарати INF застосовуються в режимі повторних 10-денних курсів по 3 млн МО у день в/м з інтервалом між курсами у 3-4 тижні.

В середньому у 10 % хворих із пухлиною нирки і множинними метастазами у легенях можливе досягнення повної ремісії. Середня частота позитивного лікувального ефекту складає більше 50 %. Ефект значною мірою залежить від поширеності процесу. При дрібних (менше 2 см у діаметрі) легеневих метастазах частота позитивного ефекту складає понад 50 %, а у хворих з більшими метастазами — близько 40 %.

Для лікування меланоми використовуються регіональні перфузії або місцеве введення TNF-α.

**Генна терапія пухлин** В основі її лежить створення так званих протиракових вакцин. Вони можуть бути отримані за допомогою введення в геном пухлинної клітини нових генів: генів протипухлинних цитокінів та їх рецепторів, пухлиноасоційованих антигенів, суїцидних генів, чужорідних антигенів, вірусів.

Открытие опухолевых антигенов и разработка методов формирования специфического иммунного ответа против них лежит в основе создания противоопухолевых вакцин, с которыми связаны перспективы существенного повышения эффективности противоопухолевой иммунотерапии. Механизм действия противоопухолевых вакцин в общем сходен с таковым у вакцин, применяемых для профилактики инфекций, и в основе его лежит формирование специфического иммунного ответа на антиген. Основное отличие противоопухолевых вакцин состоит в том, что их использование для профилактики невозможно из-за многочисленности различных видов опухолей и непредсказуемости их появления. Их применение целесообразно только для максимальной индукции иммунного ответа на уже существующую опухоль.

**Причины иммунологической толерантности опухолей** Основной причиной низкого иммунного ответа или его отсутствия в отношении опухоли являются слабые различия между нормальной и опухолевой клеткой. Так, даже нормально функционирующая иммунная система зачастую не может распознать опухолевую клетку и как следствие уничтожить ее. С другой стороны, активный рост опухоли может приводить к селекции клона опухолевых клеток в сторону клеток, несущих меньше опухолевых антигенных детерминант или имеющих другие антигенные детерминанты за счет уничтожения только клеток с выраженным иммуногенным потенциалом. Доказаны факты потери опухолевыми клетками молекул главного комплекса гистосовместимости, которые играют важную роль в распознавании антигена и реализации Т-клеточного иммунитета. Ограниченная локализация опухолевых антигенов в месте развития опухоли и низкая их концентрация в лимфоидных органах приводит к запаздыванию иммунного ответа, и он развивается в поздних стадиях, когда начинается процесс диссеминации опухолевых клеток или их гибель и концентрация опухолевых антигенов в органах и тканях иммунной системы повышается. Можно однозначно говорить об отрицательной роли секреции опухолевыми клетками иммуносупрессивных факторов и апоптических сигналов в формировании локальной или системной иммунодепрессии. Определенной причиной иммунологической толерантности является и нарушение механизма представления опухолевого антигена эффекторным клеткам иммунной системы (в отсутствии костимулирующих факторов, продуцируемых другими клетками иммунной системы). В каждом конкретном случае, вероятно, доминирует какой-либо из этих факторов, но при разработке подходов к специфической иммунотерапии опухолей необходимо учитывать значение каждого их них.

**Опухолевые антигены** Белки, экспрессируемые опухолевой клеткой и являющиеся потенциальными антигенами, способными индуцировать иммунный ответ, можно разделить на несколько групп. Прежде всего это нормальные белки, кодируемые геномом клетки – опухоле-ассоциированные антигены. К ним можно отнести тканеспецифичные белки, присутствующие как на нормальных клетках, так и на опухолевых клетках, имеющих происхождение из этой ткани (дифференцировочные антигены). Примером таких антигенов являются ***меланомные антигены*** (тирозиназа, gp100, MART-1/Melan-A, TRP), которые являются белками, вовлеченными в синтез меланина. Широко распространен ряд антигенов, экспрессированых в нормальных тканях в минимальных уровнях, недостаточных для индукции иммунного ответа и гиперэкспрессированных на опухолевых клетках, что позволяет использовать их в качестве мишеней для специфической иммунотерапии рака – ***простатспецифические антигены*** (PSA/PSMA), уровень которых повышается при аденокарциноме простаты; ***муцин*** (MUC1) – повышение которого ассоциируется с раком молочной железы, толстой кишки, поджелудочной железы; ***HER-2/neu*** – обнаруживается при раке легких, яичников, молочной железы, простаты и толстой кишки. ***Онкофетальные антигены***, присутствующие на ранних стадиях развития эмбриона и исчезающие после, могут вновь появляться при некоторых опухолях: раковоэмбриональный антиген (CEA), обнаруживаемый в пищеварительном тракте, поджелудочной железе и печени на 2–6-й неделе гистогенеза, присутствует при раке толстой кишки, легких, молочной железы; альфа-фетопротеин (AFP), продуцируемый эмбриональными печеночными клетками и желточным мешком, присутствует в сыворотке крови взрослых в малых количествах и повышается у некоторых пациентов при раке печени. Уровень ***теломеразы***, присутствующей в стволовых клетках и исчезающей при их дифференцировке, повышается в опухолевых клетках, и, хотя она не является сильным антигеном, при определенных условиях также возможно индуцировать против нее иммунный ответ. ***Неоантигены***, не экспрессирующиеся на клетках тканей, из которых образуется опухоль, экспрессируются на других нормальных тканях. Появление таких антигенов является реактивацией генов, "молчащих" в нормальных клетках при их опухолевой трансформации. Так, раково-тестикулярные антигены (MAGE, BAGE, GAGE, LAGE, SAGE, NY-ESO и т.д.) не экспрессируются на меланоцитах, но присутствуют на клетках меланомы и нормальных клетках яичек и плаценты [7]. Аналогично ганглиозидные антигены появляются на меланоцитах только после их неопластической трансформации и всегда присутствуют на клетках спинного и головного мозга. ***Опухолеспецифичные антигены*** экспрессируются только на опухолевых клетках. К ним относятся мутантные антигены, экспрессируемые клетками с повреждениями ДНК. Такие модифицированные молекулы (бета-катенин, CDK4, P53 и др.) экспрессируются далеко не во всех опухолях, так как вероятность одинаковых мутаций невысока. ***Fusion антигены*** являются продуктами генов, находящихся в обычных условиях в разных местах хромосомы, а при мутации образующих единую последовательность (bcl-abr, abr-bcl, pml-RAR и т.д.), что достаточно часто встречается при различных формах лейкозов. Отдельно следует выделить ***вирусные антигены*** – белки, экспрессируемые на поверхности инфицированных клеток и ассоциирующиеся со злокачественной трансформацией клетки вирусной этиологии. К ним прежде всего относятся белки (Е6, Е7) вируса папилломы человека, ассоциированного с раком шейки матки, вирусы Эпштейна–Барр, а также вирусы герпеса, гепатита В и т.д. [12, 13].

К настоящему времени более 100 белков являются кандидатами для создания на их основе противоопухолевых вакцин, и их количество непрерывно растет. На сегодняшний день используются разные методы идентификации опухолевых антигенов, но наиболее успешным является технология получения кДНК из опухолевых клеток, ее клонирование с последующим получением белков, кодируемых этими генами, которые затем тестируются в качестве антигена для индукции иммунного ответа на исходные опухолевые клетки.

**Вакцины на основе отдельных антигенов** могут включать опухолевые антигены, полученные из стандартизованных линий опухолевых клеток или с помощью рекомбинантных технологий. Исследования с очищенными ганглиозидами показали, что на них развивался достаточно выраженный иммунный ответ. Так, от 50 до 80% больных меланомой (III стадия) демонстрировали повышение титра IgM- и IgG-антител при использовании вакцины, содержащей GM2- и GD2-ганглиозиды, что можно считать прогностически положительным признаком при этом заболевании. Пептидные антигены потенциально являются более эффективным средством иммунизации по сравнению с цельными белками, поэтому они чаще включаются в состав противоопухолевых вакцин. Наиболее широко проводятся экспериментальные и клинические испытания раково-тестикулярных и меланомных синтетических пептидных антигенов, в основном при меланоме, с определенным положительным эффектом. Существенным препятствием для массового использования таких вакцин является индивидуальный для каждой опухоли набор опухолевых антигенов, что определяет необходимость в каждом случае тестировать опухоль на наличие тех или иных мишеней и определять соответствующий антиген для включения его в состав вакцины. Такое тестирование вполне доступно методами, основанными на полимеразной цепной реакции или иммунохимии, что позволяет подобрать набор антигенов для вакцинотерапии.

**Идиотипические вакцины** Идиотипические вакцины широко изучаются при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях. В этом случае в качестве антигена могут выступать CDR (complementarity determining regions) участки вариабельного (V) района антител, продуцируемых лимфоидной клеткой (идиотипы). Каждая опухоль экспрессирует уникальный идиотип, который является высокоиммуногенным в аллогенной (чужой) системе и слабым в аутологичной (своей). Клинические испытания показали, что при введении идиотипической вакцины у большей части пациентов с В-клеточной лимфомой (до 80%) развивается иммунный ответ на используемый идиотип, что коррелирует с увеличением периода ремиссии и выживаемостью пациентов. Положительные результаты, наблюдаются при низкодифференцированных лимфомах и множественной миеломе.

**Антиидиотипические вакцины** В качестве индуктора специфического иммунного ответа могут выступать и антиидиотипические антитела (антитела против антител к опухолевым антигенам), которые способны имитировать опухолевые антигены. Такие вакцины, с одной стороны, формируют специфический иммунный ответ на опухолевый антиген, а с другой стороны, являясь иммунокомпетентными молекулами, могут существенно повышать уровень этого иммунного ответа. Положительным свойством таких вакцин является высокая способность преодолевать толерантность по отношению к опухолевым антигенам. В экспериментальных моделях показано, что использование антиидиотипических антител индуцирует выраженный противоопухолевый иммунный ответ к различным опухолевым антигенам. Клинические испытания вакцин на основе антиидиотипических антител, имитирующих СА125-антиген, показали, что при раке яичников развивается специфический иммунный ответ на СА125-антиген, коррелирующий со стабилизацией опухолевого процесса. Подобные результаты получены и при использовании антиидиотипических антител, имитирующих ганглиозидный антиген GD2 у пациентов с меланомой. Проводятся исследования антиидиотипических антител к опухолевым антигенам при раке молочной железы и колоректальной карциноме.

**ДНК-вакцины** Такие вакцины представляют собой генетическую последовательность, которая кодирует опухолевый антиген. Она встроена в систему доставки (плазмида, вирусный вектор и т.д.) и содержит промотор, обеспечивающий экспрессию экзогенного белка в эукариотических клетках. Эти конструкции, введенные в мышечную ткань или подкожно, трансфецируют клетки пациента (фибробласты или миоциты). Результатом активации введенного гена является повышение локальной концентрации необходимого антигена и как следствие развитие иммунного ответа на него. Такая генетическая конструкция может содержать несколько антигенных детерминант, что повышает вероятность их совпадения с антигенами опухоли и, соответственно, развития противоопухолевого иммунного ответа. Применение таких вакцин ограничивается опухолями с определенными антигенными детерминантами. Достаточно выраженный иммунный ответ наблюдается при использовании в ДНК-вакцинах ксеноантигенов, что позволяет рассматривать их перспективными при лечении рака вирусной этиологии, например вызываемого вирусом папилломы человека рака шейки матки.

**Вакцины на основе опухолевых клеток** представляют собой живые аллогенные или аутологичные опухолевые клетки, пролиферативные способности которых ограничены различными методами: облучением, митомицином либо лизированные замораживанием и размораживанием или тепловым воздействием клетки. Присутствующий в этом случае широкий спектр антигенов определяет возможность их использования при соответствующей опухоли.

К сожалению, антигенный профиль опухолевых клеток, полученных из разных мест (основная опухоль, метастазы, лимфоузлы) может существенно различаться. К тому же не всегда есть возможность получить достаточное количество опухолевого материала от больного и получение однородной стандартизованной популяции опухолевых клеток, пригодных для получения аутологической вакцины. Такие вакцины являются фактически индивидуальными. Такие вакцины проходят уже III фазу клинических испытаний, в частности при меланоме, с определенным положительным эффектом.

В случае использования аллогенных клеток вероятность совпадения антигенов вакцины и опухоли снижается, поэтому такие вакцины создаются, как правило, из клеточных линий, взятых у нескольких больных (поливалентные вакцины). Смесь клеточных линий от нескольких сходных опухолей может содержать достаточно широкий спектр опухолевых антигенов. Такой вариант вакцин позволяет существенно повысить вероятность совпадения антигенов вакцины и больного. Преимущество этих вакцин состоит в том, что они не требуют взятия опухолевых клеток у пациента и возможно получение достаточного их количества для нескольких иммунизаций. Примером такой вакцины является поливалентная меланомная клеточная вакцина (PCMV), которая состоит из трех аллогенных меланомных клеточных линий с высокой экспрессией поверхностных иммуногенных глико- и липопротеинов и ганглиозидов. Клинические испытания такой вакцины показали, что развитие иммунного ответа как клеточного, так и гуморального типа на эти антигены коррелировало с повышением выживаемости пациентов.

**Бактериальные адъюванты** Классическим примером бактериальных адъювантов является БЦЖ, свойство которой активировать иммунную систему делает возможным использование ее в различных формах иммунотерапии, например как стандартный препарат, используемый при лечении рака мочевого пузыря или включаемый в противоопухолевую вакцину. Достаточно много клинических испытаний противоопухолевых вакцин проводится сейчас с использованием этой бактерии. Как правило, БЦЖ используют в составе аутологичных или аллогенных клеточных вакцин. Так, при раке почки, меланоме применение вакцин, состоящих из аутологичных опухолевых клеток и БЦЖ, вызывает стабильный клинический эффект. В других же случаях, например при раке толстой кишки, применение аналогичной вакцинации клинического эффекта не имело. К сожалению, эффекты от применения БЦЖ (в том числе и побочные) не всегда предсказуемы. Поэтому основной путь развития бактериальных адъювантов состоит в том, чтобы активизировать их иммуностимулирующий потенциал и минимизировать воспалительные побочные эффекты.

**HLA-молекулы** Экспериментальные исследования показывают, что введение аутологичных опухолевых клеток трансфецированных аллогенными HLA-антигенами I класса приводит к развитию специфического противоопухолевого иммунного ответа. В этом случае развитие противоопухолевого иммунного ответа тесно связано с развитием иммунного ответа на используемый аллоантиген. Вероятно, это происходит через антигенпрезентирующие клетки, которые, активируясь аллогенным антигеном, захватывают вместе с ним и опухолевый антиген, также презентируя его Т-лимфоцитам (кросс-презентация). Кроме того, НLA-антигены вызывают выраженный иммунный ответ, сопровождающийся повышением локальной концентрации стимулирующих цитокинов, которые также стимулируют и опухолеспецифичные цитолитические Т-лимфоциты. При этом такие сформировавшиеся цитолитические Т-лимфоциты вполне способны уничтожать и опухолевые клетки, не несущие на себе чужеродных HLA-антигенов. Клинические испытания вакцины на основе HLA-B7/2-микроглобулин-трансфецированных аутологичных меланомных клеток показали ее способность вызывать частичную ремиссию или стабилизацию процесса у пациентов с множественной рецидивирующей или резистентной к стандартному лечению меланомой.

**Костимулирующие молекулы** Известно, что костимулируюшие молекулы В7-1 (CD80), молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 (CD54), LFA-3 (CD58) усиливают антигенспецифическую Т-клеточную активацию. С использованием рекомбинантной технологии созданы векторы, с помощью которых генами, кодирующими указанные молекулы, можно трансфецировать опухолевые клетки, используемые затем для вакцинации. Такой подход показал эффективность при экспериментальных исследованиях при В-клеточной лимфоме.

**CpG-олигонуклеотиды** Бактериальная ДНК содержит неметилированные CpG-динуклеотиды, которые гораздо реже встречаются в ДНК человека. Они действуют как сигналы опасности для клеток иммунной системы и активируют врожденный и приобретенный иммунный ответ. Некоторые клетки иммунной системы имеют рецепторы (TLR9), способные связываться с CpG-последовательностями и таким образом запускать целый каскад сигналов, которые в конечном итоге приводят к активации врожденного и приобретенного иммунного ответа. Такие иммуностимулирующие свойства CpG-олигодеоксинуклеотидов определяют возможность их использования для иммунотерапии опухолей.

**Белки теплового шока** Белки теплового шока (HSP) – это внутриклеточные молекулы, основная функция которых – катализация укладки полипептидов и контроль структуры белка. Количество HSP увеличивается в ответ на повреждающие воздействия различных факторов. С точки зрения создания противоопухолевых вакцин, ценно свойство HSP связываться с пептидами опухолевой клетки и фактически нести антигенный репертуар той клетки, из которой они получены. На экспериментальных моделях установлено, что иммунизация белками теплового шока HSP70, HSP90 и GP96, выделенными из опухолевых клеток, вызывает образование специфических цитолитических Т-лимфоцитов. Другие белки этого семейства: Calreticulin, HSP110 и GRP170 – также могут использоваться в иммунотерапии рака. Клинические испытания показали повышение числа опухолецифических цитолитических (CD8+) Т-лимфоцитов у большинства больных меланомой, иммунизированных белком GP96, полученным из аутологичных опухолевых клеток, что коррелировало с клиническим эффектом.

**Биологические модификаторы иммунного ответа** Биологические модификаторы иммунного ответа (IL-2, IL-4, IL-6 IL-12, IFN, GM-CSF и т.д.) часто вовлекаются в технологию производства вакцин или являются их составными компонентами. Такие цитокины используются в составе ДНК-вакцин. В этом случае экспрессируется выбранный иммуностимулирующий белок иногда совместно с опухолевым антигеном. Так, интрагуморальное введение плазмиды, кодирующей IL-2, IL-12 или ИНФa, вызывают длительное локальное повышение концентрации этих белков в опухоли. Это приводит к стимуляции специфического противоопухолевого иммунного ответа и позволяет избежать токсичности, свойственной при системном введении таких препаратов.

**Дендритные клетки** Как было отмечено ранее, ключевую роль в распознавании опухолевого антигена и презентации его специфическим цитолитическим Т-лимфоцитам играют дендритные клетки. Такие клетки можно рассматривать как мощный эндогенный адъювант, который при использовании его с опухолевым антигеном вызывает индукцию специфического иммунного ответа. Стандартная процедура включает получение незрелых дендритных клеток или их предшественников от больного, инкубацию их с ростовыми факторами (GM-CSF, IL-4), факторами, индуцирующими их созревание (TNF), и опухолевыми антигенами, что в конечном итоге приводит к формированию функционально полноценных антигенпрезентирующих клеток, которые вводятся больному. Таким образом, иммунный ответ на опухолевый антиген начинается in vitro, где достаточно точно можно контролировать количество и функциональное состояние антигенпрезентирующих клеток, а заканчивается в организме образованием специфических цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов. Применение этого подхода демонстрирует иммунологический и клинический эффект при метастатическом раке почки, меланоме и опухолях других локализаций.

**Імунопрофілактика пухлин**

Загальний принцип імунопрофілактики пухлин оснований на посиленні імунного нагляду. Конкретні механізми порушень, що призводять до виникнення пухлин, поки що вивчені недостатньо. Однак у випадку, коли розвиток пухлин включає етап вірусної інфекції, проведення прицільної імунопрофілактики цілком реальне. Воно полягає у попередженні зараження тим чи іншим вірусом або у лікуванні наявної вірусної інфекції.

Сьогодні відомо кілька типів пухлин людини, виникнення яких пов'язано з вірусами (таблиця 8). Необхідно підкреслити, що йдеться не про стовідсоткову й однозначну залежність "вірус - рак", а про формування груп високого ризику за визначеною формою раку серед людей, заражених вірусом. Противірусна вакцинація в групах ризику вже дає відчутні результати, наприклад, у випадку вірусу гепатиту В та вірусу папіломи людини 16 і 18 типів.

Таблиця 8. Види пухлин, асоцийованих з вірусним інфікуванням

|  |  |
| --- | --- |
| Пухлина | Асоційований вірус |
| Первинний рак печінки | Вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV) |
| Рак шийки матки | Віруси папіломи людини 16 і 18 типів (HPV) |
| Лімфома Беркіта, рак носоглотки, лімфогранулематоз | Вірус Епштейна -Барр |
| Т-клітинна лімфома | Вірус HTLV-I |
| Саркома Калоші | Вірус KSHV |

Хоча вакцинація проти вірусу Т-клітинної лімфоми людини (HTLV-I) у принципі можлива, але через обмежене поширення пухлин, викликаних цим вірусом, вона зараз не проводиться.

Останнім часом велика увага прикута до вірусів групи герпесу. Добре вивчена роль вірусу Епштейна - Барра (EBV) у етіології африканської лімфоми Беркіта і карциноми носоглотки, яка розповсюджена в Південно-Східній Азії. Цей вірус виявився пов'язаним із лімфогранулематозом.

Нещодавно із групи вірусів герпесу виділений ще один представник, асоційований з так званою саркомою Капоші (KSHV). Його специфіка полягає в тому, що він активується виключно у хворих з імунодефіцитом (зокрема, при СНІДі). Це, звичайно, значно ускладнює вакцинацію проти герпесу KSHV, оскільки в групі хворих на СНІД вона неефективна.

**АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

***Аутоиммунные заболевания — это заболевания, обусловленные действием аутоантител и цитотоксических T-лимфоцитов против собственных антигенов (тканей и органов).***

Группы аутоиммунных заболеваний:

1. Оганоспецифические аутоиммунные заболевания – болезни, при которых аутоантитела индуцируются против одного или группы компонентов (антигенов) одного органа. Чаще всего это забарьерные антигены, к которым естественная (врожденная) толерантность отсутствует. К ним относятся: тиреодит Хосимото, микседема (гипотиреоз), диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, тиреотоксикоз) пернициозная анемия, аутоиммунный атрофический гастрит, хроническая недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона), гранулематоз Вегенера, инсулинонезависимый диабет (типа II), тяжелая миастения и др.

2) неорганоспецифические (системные) аутоиммунные заболевания – болезни, при которых аутоантитела реагируют с разными тканями и органами данного или даже другого организма (например, антинуклеарные антитетла при СКВ, рнвматоидный фактор при РА). Аутоантигены в данном случае не изолированы (не забарьерные) от контакта с лимфоидными клетками. Аутоиммунизация развивается на фоне ранее существовавшей толерантности. К таким заболеваниям относятся: системная красная волчанка, дискоидную эритематозную волчанку, ревматоидный артрит, склеродермия дерматиомиозит и др.

3) Смешанные аутоиммунные заболевания включают оба вышеперечисленных механизма. Если роль аутоантител доказана, то они должны быть цитотоксичными против клеток поражаемых органов или действовать опосредованно через комплекс антиген — антитело, которые, откладываясь в организме, обусловливая развитие патологического процесса.

**Этиология и патогенез**

В развитии аутоиммунных заболеваний важную роль играют наследственная предрасположенность, неблагоприятное действие факторов окружающей среды, нарушения иммунитета. Для многих аутоиммунных заболеваний выявлена связь с наследованием определенных генов HLA, генов иммуноглобулинов и антигенраспознающего рецептора T-лимфоцитов. Развитию аутоиммунных заболеваний способствуют факторы окружающей среды, например ультрафиолетовое излучение при СКВ и бактериальная инфекция при реактивных артритах. Сочетание генетической предрасположенности с неблагоприятным действием факторов внешней среды, вероятно, стимулирует выработку цитокинов T-лимфоцитами, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию и дифференцировку B-лимфоцитов и продукцию аутоантител.

Заболевание является аутоиммунным, когда в основе его этиологии лежат нарушения иммунологической реактивности, проявляющиеся замедленными и немедленными реакциями, направленными против собственных антигенов. Эта иммунная реакция, как правило, является повышенной. При аутоиммунных заболеваниях IgE-зависимые реакции (1 тип) встречаются относительно редко, цитотоксические (2 тип) характерны для гематологических аутоиммунных заболеваний (гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения), иммунокомплексные (3 тип) — для СКВ, РА и других системных аутоиммунных заболеваний, замедленные — для гепатитов, тиреоидитов, гломерулонефрита, РА и др. Можно выделить особый тип аутоиммунных реакций — антирецепторные (4 тип), когда антитела блокируют или связывают клеточные рецепторы, что вызывает усиление или подавление функции клетки — тиреоидиты, сахарный диабет I типа.

В норме в крови находится небольшое количество естественных аутоантител, относящихся к классу IgM. Эти аутоантитела синтезируются CD5 В-лимфоцитами и стимулируют нормальную регенерацию тканей, например после перенесенного инфекционного заболевания. Для развития иммунной аутоагрессии необходимо резкое увеличение их количества в периферической крови и качественные изменения— усиление антигенной специфичности и повышение авидности.

При многих аутоиммунных заболеваниях отмечается повышение активности клонов T-хелперов, которые стимулируют образование аутоантител. Показано, что лимфоциты CD8 (которые в норме выступают в роли T-супрессоров и цитотоксических T-лимфоцитов) при аутоиммунных заболеваниях могут стимулировать пролиферацию B-лимфоцитов и, соответственно, синтез антител. Некоторые из этих антител связываются с растворимыми антигенами и в виде иммунных комплексов откладываются в тканях, вызывая воспаление. Другие, непосредственно связываясь с тканевыми антигенами и комплементом, приводят к повреждению тканей. В качестве аутоантигенов могут выступать любые ткани, клетки и компоненты плазмы, в том числе сами иммуноглобулины. Так, ревматоидный фактор, например, — это аутоантитела к собственным IgG.

В одних случаях патологического процесса развитие (срыв толерантности) может быть первичным и служить причиной развития заболевания, в других, особенно при длительных хронических заболеваниях (например хронический пиелонефрит, хронический простатит и др.), — вторичным и являться следствием заболевания, замыкая "порочный круг" патогенеза.

Нередко у одного и того же больного развивается несколько аутоиммунных заболеваний, особенно это относится к аутоиммунным эндокринопатиям.

Аутоиммунные заболевания часто ассоциируются с лимфоидной гиперплазией, злокачественной пролиферацией лимфоидных и плазматических клеток, иммунодефицитными состояниями — гипогамма-глобулинемией, селективным дефицитом недостаточностью компонентов комплемента и др. Системные аутоиммунные заболевания часто развиваются в зрелом возрасте.

Анализируя имеющиеся данные об этиопатогенезе аутоиммунных заболеваний можно, сформировать следующие их критерии:

1. Участие системы иммунитета на начальном этапе их развития:

- наличие антител в сыворотке крови и в элюатах, полученных с клеток пораженных тканей, способность этих антител в присутствии комплемента повреждать соответствующие клетки-мишени, оказывать на них митогенное и другое действие, участвовать в образовании иммунных комплексов, индуцировать антиген-зависимую цитотоксичность, связывать биологически активные вещества и ферменты, индуцировать выброс последних из лейкоцитов в присутствии антигенов соответствующей ткани;

- наличие лимфоцитов, сенсибилизированных против антигенов ткани, в которой локализован аутоиммунный процесс, выявляемая в тестах *in vitro* способность их выделять медиаторы, пролиферировать под влиянием соотвествующих антигенов, оказывать цитотоксическое действие на клетки-мишени;

- обнаружение в сыворотке крови и/или очаге поражения иммунных комплексов и связь их концентрации с клинической динамикой, участие в повреждении тканей;

- циркуляция в крови антигенов пораженной ткани, их наличие в составе иммунных комплексов;

- иммуноморфологические проявления реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типа в пораженных тканях, связь с динамикой заболевания (мононуклеарная инфильтрация, иммунные комплексы, антитела, сенсибилизированные лимфоциты, моноциты и др.);

- стойкие изменения иммунного статуса— иммунологическая реактивность, характерная для аутоиммунных процессов;

- присутствие свободных медиаторов (цитокинов) и гиперчувствительности немедленного типа в крови и/или очагах поражения, появление их в крови при внутрикожном введении соответствующего антигена.

2. Положительный клинический эффект от лечения иммунотропными средствами (иммуномодуляторы, иммуносупрессоры), возможность и эффективность десенсибилизации (иммунотерапия).

В настоящее время предложено большое количество теорий, объясняющих причины срыва толерантности и, как следствие, развития ауто-иммунитета. Приведем основные из них.

**1. Теория "запретных" клонов.** Известно, что при индукции толерантности на определенных этапах развития (созревания) иммунной системы происходит элиминация (разрушение) тех Т- и В-лимфоци-тов, которые обладают аутореактивностью — способностью реагировать с ауто (self) — антигенами. Согласно теории "запретных" клонов, по тем или иным причинам в тимусе и костном мозге не происходит полная элиминация аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, что в будущем, при стечении определенных обстоятельств, может привести к срыву толерантности.

**2. Теория секвестрированных (забарьерных) антигенов.** Известно, что определенные ткани ограждены гистогематическими барьерами (половые железы, ткани глаза, мозга, щитовидной железы и др.). В связи с этим при созревании иммунной системы антигены таких тканей не контактируют с лимфоцитами и не происходит элиминации соответствующих клонов клеток. При нарушении гистогематического барьера и попадании антигенов в кровоток собственные иммуноком-петентные клетки распознают их как чужеродные и запускают весь механизм иммунного ответа.

3. **Теория расстройства иммунологической регуляции.**

3.1. *Снижение функции Т-лимфоцитов-супрессоров.* Считается, что Т-лимфоциты-супрессоры подавляют способность В-лимфоцитов продуцировать антитела против собственных тканей, поддерживая таким образом состояние толерантности. При снижении количества или функции Т-супрессоров потенциально аутореактивные В-клетки начинают реагировать на собственные тканевые антигены, а появляющиеся ауто-антитела приводят к развитию аутоиммунного заболевания.

3.2. *Нарушение функции Т-лимфоцитов-хелперов.* В частности, при ее повышении могут создаваться условия, благоприятные для инициации ответа со стороны аутореактивных В-лимфоцитов на собствен-

ные антигены, даже при нормальной функции **Т-супрессоров.** Таким образом, потенциальные возможности развития име-

ющиеся в организме, реализуются за счет нормально функционирующих иммунологических регуляторных механизмов, включающих, прежде всего, Т-лимфоциты — супрессоры и хелперы.

3.3. В последние годы все большую популярность приобретает гипотеза, согласно которой в основе аутоиммунной патологии лежат *расстройства иммунной регуляции, обусловленные нарушением продукции соответствующих цитокинов Т-лимфоцитами-хелперами I и Шипов.*

***4.* Теория нарушения идиотип-антиидиотипических взаимодействий.** Современные модели иммуного ответа предполагают, что иммунная система обладает саморегулировкой и может реагировать на свои собственные продукты с последующей супрессией или стимуляцией этой реакции. Идиотипическая детерминанта (идиотип) тесно связана с индивидуальной структурой активного центра молекулы Ig. Вначале считалось, что продукция аутоантител против собственных Ig — результат нарушения процесса распознавания "своего", и это является либо причиной, либо симптомом заболевания. Однако впоследствии многие исследователи обнаружили антииммуноглобулины в сыворотке крови здоровых лиц, исходя из чего предположили, что продукция антииммуноглобулинов представляет собой физиологический, а не патологический процесс. На этой основе была разработана модель иммунной системы, в которой контрольно-регуляторные влияния зависят от множества взаимодействующих компонентов, а антииммуноглобулины, направленные против активного центра молекулы специфического антитела (антиидиотипические антитела) играют ведущую роль. Было сделано предположение (N. К. Erne, 1974), что распознавание идиотипических детерминант и развитие антиидиотипического иммунного ответа представляет собой центральный механизм контроля и регуляции биосинтеза антител. Эта теория получила название *сетевой теории регуляции иммунного ответа.*

Идиотип-антиидиотипические взаимодействия обусловливают возможность как стимуляции, так и супрессии лимфоцитов под влиянием антиидиотипических антител. С учетом этих данных, становится ясно, что развивающийся одновременно с обычным иммунным ответом антиидиотипический ответ, стимулируя или угнетая первый в зависимости от тех или иных обстоятельств, обеспечивает его саморегуляцию по типу обратной связи.

Таким образом, при осуществлении иммунного ответа развиваются антитела, иммунные комплексы и/или клеточно-опосредованный иммунный ответ. Для того, чтобы сбалансировать эти медиаторы иммунопатологии и не дать им "работать" против собственных тканей, одновременно функционирует регуляторный механизм, представляющий собой сложную сеть Т-, В-клеток и антител, координированный как антиидиотипический иммуный ответ. Этот механизм обеспечивает контроль, необходимый для предотвращения повреждения органов-мишеней во время бесчисленных иммунных реакций, генерируемых "хозяином" в пределах собственного организма.

Из сказанного ясно, что нарушение идиотип-антиидиотипических взаимодействий будет способствовать развитию аутоиммунных заболеваний.

**5. Теория поликлональной активации В-лимфоцитов.** Обнаружено, что многие вещества химической или биологической природы обладают способностью индуцировать активацию В-лимфоцитов, которая приводит к их пролиферации и продукции антител. Как правило, такие антитела относятся к иммуноглобулинам класса М. В том случае, если поликлональной активации подверглись аутореактивные В-лим-фоциты, продуцирующие аутоантитела, возможно развитие аутоиммунного заболевания.

**6. Теория генетической предрасположенности.** Согласно современным данным, существует генетически детерминированная предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний. Эта предрасположенность контролируется по меньшей мере шестью генами, расположенными на разных хромосомах. Часть из них расположена в главном комплексе гистосовместимости (HLA) человека, роль которого . в реализации иммунного ответа является первостепенной. Установлено, что большинство аутоиммунных заболеваний ассоциируются с наличием в HLA-фенотипе человека следующих антигенов: DR2, DR3, DR4 и DR5. Например, ревматоидный артрит ассоциируется с HLA-DR4, тиреоидит. Хаштймото — с HLA-DR5, рассеянный множественный склероз — с HLA-DR2, системная красная волчанка — с HLA-DR3.

7. Теория молекулярной мимикрии. Термин "мимикрия" в свое время был предложен для объяснения подобия, идентичности антигенных детерминант некоторых микроорганизмов антигенным детерминантам хозяина, в связи с чем их распознавание иммунной системой не происходит, что и обусловливает развитие инфекционного заболевания. В настоящее время теория молекулярной мимикрии видоизменилась и представлена двумя вариантами (рис. 20).

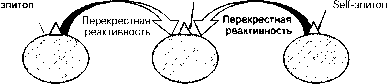
*А. Согласно первому варианту теории,* некоторые микроорганизмы действительно обладают перекрестной реактивностью с антигенными детерминантами хозяина возможно не за счет идентичности, а за счет достаточно выраженного подобия (гомологии). Это обстоятельство имеет свое объяснение. Действительно, главнейшая (и, видимо, первоначальная) роль иммунной системы состоит в том, чтобы защитить организм от инфекций. Для этой цели основные клетки иммунной системы — Т- и В-лимфоциты — снабжены антигенраспозна-ющими рецепторами самой разной специфичности, что позволяет им распознать любой, внедрившийся в организм инфекционный агент.

Распознав чужеродный агент, иммунная система защищается двумя основными механизмами: 1) продукцией гуморальных антител;

Чужеродные антигены (non-self)

Собственные Измененные собственные антигены (self) антигены (modified self)

Чужеродный **Self-эпитоп**Измененный



Вирусы, бактерии, Свободные радикалы, NO,

грибы, паразиты ксенобиотики, рН, инфекция

Рис. 20. Роль мимикрии в развитии аутоиммунитета *(объяснение в тексте).*

2) генерацией цитотоксических Т-лимфоцитов. При первом механизме защиты антитела поражают внеклеточные инфекционные агенты и их токсины, образуя иммунные комплексы; при втором механизме — для спасения всего организма цитотоксическим Т-лимфоцитам приходится разрушать собственные клетки, в которых прячутся внутриклеточные возбудители.

Таким образом, иммунитет к инфекционным агентам довольно часто имеет иммунологический компонент либо в виде иммунных комплексов, либо в виде цитотоксических Т-лимфоцитов. Отсюда следует, что, развивая противоинфекционный ответ, иммунная система должна "выбирать" силу, с которой она защищается: ответ должен быть достаточным для элиминации возбудителя, но безвредным для организма. Этот баланс зависит от многих условий: а) степени выраженности и продолжительности инфекции; б) повреждающего действия патогена и степени иммунного ответа; в) количества и значимости тех клеток хозяина, которые были разрушены при попытке элиминации внутриклеточного возбудителя.

Микроорганизмы экспрессируют множество антигенов, которые подобны, если не идентичны, антигенам хозяина. Если бы все Т- и В-лимфоцйты, способные реагировать с этими антигенами, были элиминированы в период создания толерантности, то в защитных способностях иммунной системы были бы большие пробелы, что позволило бы этим микроорганизмам беспрепятственно внедряться в организм. Однако это не так, следовательно, те Т- и В-лимфоциты, которые распознают инфекционные агенты, обладающие антигенами, подобными антигенам хозяина (перекрестно реагирующие антигены), могут реагировать с собственными клетками, т. е. обладают аутореактивностью. И как следствие, развитие протективного антиинфекционного иммунного ответа при определенных условиях может приводить к развитию аутоиммунного ответа (табл. 17.).

*Таблица 17.* **Примеры молекулярной мимикрии при аутоиммунной патологии у человека**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Заболевание | Self антиген | Non-self антиген |
| Рассеянный склероз | Основный белок миелина | Вирус гепатита В, полимера-раза, фосфолипидный белок **Saccharomyces** cerevisial, белок CRMI |
| Инсулинзависимый сахарный диабет | Декарбоксилаза глутами-**новой кислоты** | Coxsackie virus, белок 32-С |
| Первичный биллиар-ный цирроз | Пируватдегидрогеназный комплекс (РДС-Е2) | Escherichia **coli,** белок РДС-Е2 |
| Ревматическая лихорадка с вовлечением сердца | Белки кардиального миозина | Бета-гемолитический стрептокок, М-белок |
| Болезнь Chagas | Тяжелые цепи кардиально-го миозина | Trypanosoma cruzi, белок В13 |

Однако следует учитывать, что далеко не всегда аутоиммунный ответ (особенно в виде продукции гуморальных аутоантител после инфекционных заболеваний) заканчивается развитием аутоиммунного заболевания.

*Б. Согласно второму варианту теории* молекулярной мимикрии, собственные (ауто-, self-) антигены хозяина могут модифицироваться под влиянием различных факторов: длительного воздействия инфекционных агентов, влияния свободных радикалов, N0, ксенобиотиков, лекарственных средств, воздействия факторов окружающей среды (ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, воздействие низких температур и т. п.). В результате таких воздействий аутоантигены изменяются и распознаются иммунной системой как чужеродные (non-Продуцирующиеся аутоантитела и цитотоксические лимфоциты связываются не только с модифицированными аутоантигенами, но и с истинными аутоантигенами за счет все той же перекрестной реактивности (мимикрии, подобия).

В иммунологических механизмах повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях принимают участие все те эффекторные меха-

низмы, которыми иммунная система защищает организм от экзогенной интервенции -гуморальные антитела, иммунные комплексы, ци-тотоксические Т-лимфоциты и цитокины. В развитии патологического процесса указанные факторы могут действовать как порознь, так и совместно.

При прямом действии аутоантител на клетки и ткани организма, как правило, активируется система комплемента, которая способствует их разрушению. Возможен вариант "включения" механизма антитело-зависимого клеточно-опосредованного лизиса, т. е. с участием К-кле-ток. В некоторых случаях аутоантитела, направленные против функционально значимых клеточных рецепторов, стимулируют или инги-бируют специализированную функцию клеток без ее разрушения.

В том случае, когда формируются циркулирующие иммунные комплексы, состоящие из аутоантигена и аутоантител, разные причины могут вызвать их оседание в микроциркуляторном русле различных органов (почка, суставы, кожа и др.) или в местах гемодинамически напряженных, с выраженным турбулентным течением (бифуркации, отхождение крупных сосудов и т. п.). В местах отложения иммунных комплексов активируется комплемент, скапливаются гранулоциты и моноциты, выделяющие различные ферменты. Все это приводит к гибели клеток "шокового" органа.

Созревание цитотоксических CD8 T-лимфоцитов приводит к их накоп-

лению в пораженной ткани (околососудистая инфильтрация) с последующим развитием киллингового эффекта, привлечением большого количества клеток воспаления.

В последние годы в развитии аутоиммунного повреждения клеток и тканей большое внимание уделяют провоспалительным цитоки-нам — а также включению ме-

ханизмов апоптоза. Сегодня имеются доказательства того, что аутоиммунные повреждения тканей могут быть реализованы за счет механизма неспецифического связывания Fas + FasL **и** включения апоптоза. Обусловлено это тем, что на поверхности клеток, например, В-клеток поджелудочной железы и олигодендроцитах, под воздействием различных стимулов (прежде всего, цитокинов) появляется Fas-рецептор. Аутореактивные Т-лимфоциты, экспрессирующие FasL, могут связываться с Fas-рецептором и индуцировать апоптотичеекую смерть клеток-мишеней.

Исходя из приведенный: данных, можно дать определение понятий "аутоиммунный процесс" и "аутоиммунное заболевание".

**Аутоиммунный процесс (аутоиммунитет) — это форма иммунного ответа, индуцированная аутоантигенными детерминантами в условиях нормы и патологии; является одним из ■ механизмов поддержания гоме-остаза.** Выраженность аутоиммунных процессов в условиях нормы незначительная.

**Аутоиммунное заболевание — это патологический процесс, в патогенезе которого важную роль играют аутоантитела и/или клеточный аутоиммунный ответ.**

Признаки, по которым то или иное заболевание может быть отнесено к разряду аутоиммунный, сформулированы еще Л. Витебски (1961).

1. Наличие аутоантител или цитотоксических Т-лимфоцитов, направленных против антигена, ассоциированного с данным заболеванием.

2. Идентификация аутоантигена, против которого направлен иммунный ответ.

3. Перенос аутоиммунного процесса с помощью сыворотки, содержащей антитела или цитотоксические Т-лимфоциты.

4. Возможность создания с помощью введения аутоантигена экспериментальной модели заболевания с развитием соответствующих морфологических нарушений, характерных для заболевания.

**Диагностика**

СОЭ — это скорость образования столбика плазмы, свободного от эритроцитов, в вертикальном капилляре. При воспалении в сыворотке увеличивается содержание фибриногена (одного из белков острой фазы воспаления), что приводит к агглютинации эритроцитов и повышению СОЭ. Таким образом, повышение СОЭ свидетельствует о воспалении, но не позволяет определить его причину. При аутоиммунных заболеваниях измерение СОЭ позволяет определить стадию заболевания (обострение или ремиссия), оценить его активность и эффективность лечения. В норме СОЭ, у молодых мужчин составляет не более 15 мм/ч, у молодых женщин — не более 20 мм/ч. Диагностическое значение небольшого (до 30 мм/ч) повышения СОЭ у пожилых не установлено. У молодых повышение СОЭ до 20 мм/ч в большинстве случаев свидетельствует о воспалении. У больных любого возраста измерение СОЭ в динамике более информативно, чем однократное определение этого показателя.

**C-реактивный белок** — один из белков острой фазы воспаления, который содержится в сыворотке и связывает капсульный полисахарид (C-полисахарид) Streptococcus pneumoniae. В большинстве случаев чем выше СОЭ, тем выше уровень C-реактивного белка. Исключение составляют следующие случаи: 1) уровень C-реактивного белка быстро повышается даже после небольшого асептического повреждения тканей, СОЭ при этом остается нормальной, 2) СОЭ повышается, а уровень C-реактивного белка не меняется при некоторых вирусных инфекциях, тяжелой интоксикации, некоторых формах хронического артрита. В этих случаях уровень C-реактивного белка — менее информативный показатель, чем СОЭ. Иногда уровень C-реактивного белка измеряют для оценки активности ревматизма. Поскольку уровень C-реактивного белка в течение суток может резко меняться, его следует определять в динамике.

**Ревматоидный фактор** — это аутоантитела IgM к Fc-фрагменту IgG. В сыворотке ревматоидный фактор обычно присутствует в виде комплекса с IgG.

**2. Методы выявления.** Любые частицы, покрытые IgG, могут быть агглютинированы ревматоидным фактором. Первоначально для обнаружения ревматоидного фактора использовались покрытые антителами эритроциты барана или человеческие эритроциты группы 0. В последующем их заменили на частицы латекса и бентонита, что повысило чувствительность метода (см. [рис. 15.1](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/PIC/F15.htm#P15.1)). В последнее время многие лаборатории применяют более точный метод определения ревматоидного фактора, основанный на нефелометрии (см. [гл. 20, п. I.Г](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/20.htm#I.Г.)). При нефелометрическом определении ревматоидного фактора оценивается повышение мутности сыворотки после добавления к ней IgG. Сыворотку, предназначенную для определения ревматоидного фактора, хранят при температуре не выше –20°C.

**3. Диагностическая значимость.** В низком титре (до 1:80) ревматоидный фактор выявляется у 5% здоровых лиц моложе 60 лет и у 30% — старше 80 лет. Более чем у 75% больных ревматоидным артритом титр ревматоидного фактора в реакции латекс-агглютинации превышает 1:80. В высоком титре ревматоидный фактор выявляется у больных с тяжелым прогрессирующим ревматоидным артритом. При этом обычно наблюдаются внесуставные проявления заболевания, например ревматоидные узелки, системный васкулит, синдром Шегрена. При синдроме Шегрена ревматоидный фактор определяется в наиболее высоком титре. Ревматоидный фактор в сыворотке обычно появляется через 3—6 мес после начала ревматоидного артрита. У серопозитивных больных (больные, в сыворотке которых выявляется ревматоидный фактор) во время ремиссии титр ревматоидного фактора значительно снижается, хотя обычно не нормализуется. Ревматоидный фактор не специфичен для ревматоидного артрита и выявляется при других аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся поражением суставов, инфекционном эндокардите, некоторых хронических заболеваниях печени и идиопатическом фиброзирующем альвеолите (см. [табл. 15.1](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.1)).

**4. Другие аутоантитела к иммуноглобулинам.** С помощью реакции латекс-агглютинации и нефелометрии выявляются преимущественно IgM к IgG. У некоторых больных эти антитела представляют собой мономерную молекулу. Помимо них в сыворотке больных ревматоидным артритом (особенно сопровождающимся системным васкулитом) могут обнаруживаться также IgG и IgA к IgG. Встречаются также антитела к Fab-фрагменту IgG, однако их роль в патогенезе заболевания не установлена. В настоящий момент исследование аутоантител к IgG, не относящихся к ревматоидному фактору, проводят лишь в научных целях.

**5. Роль ревматоидного фактора в патогенезе ревматоидного артрита.** Присутствие иммунных комплексов, в состав которых входит ревматоидный фактор, в синовиальной жидкости пораженных суставов позволяет предположить, что ревматоидный фактор участвует в развитии воспаления при ревматоидном артрите. Однако фактов, подтверждающих это предположение, пока нет. В некоторых случаях ревматоидный фактор определяется только в синовиальной жидкости, а в сыворотке отсутствует. Выявление ревматоидного фактора в синовиальной жидкости пораженных суставов позволяет подтвердить диагноз серонегативного ревматоидного артрита.

**Г. Антинуклеарные антитела**

**1. LE-клетки**

**а. Определение.** LE-клетки (**L**upus **E**rythematosus cells — клетки красной волчанки) — это нейтрофилы или моноциты, содержащие крупные гомогенные базофильные включения. Эти включения представляют собой фагоцитированные ядра разрушенных клеток, покрытые антинуклеарными антителами. LE-клетки выявляются у больных СКВ в плевральном, перикардиальном, перитонеальном выпоте, синовиальной жидкости и СМЖ. Эти клетки можно получить in vitro, добавив к сыворотке больного лейкоциты здорового человека и ядра разрушенных клеток. На определении LE-клеток основан первый лабораторный метод диагностики СКВ, разработанный в 1948 г.

**б. Диагностическая значимость.** Выявление LE-клеток — трудоемкий и недостаточно чувствительный метод лабораторной диагностики СКВ, поэтому сейчас в большинстве лабораторий для диагностики этого и других аутоиммунных заболеваний используются более простые, дешевые и воспроизводимые методы, основанные на определении антинуклеарных антител.

**2. Определение антинуклеарных антител методом иммунофлюоресценции**

**а. Определение.** Антинуклеарные антитела — это антитела, связывающиеся с теми или иными структурами клеточного ядра. Чаще всего для определения антинуклеарных антител используется непрямая иммунофлюоресценция.

**б. Методы выявления.** В качестве клеточного субстрата используются замороженные срезы, например пищевода обезьяны, печени крысы, или препараты, приготовленные из суспензии клеток с крупными ядрами, например из человеческих клеток линии HEp-2. Определение антинуклеарных антител проводят следующим образом: 1) клеточный субстрат инкубируют с исследуемой сывороткой; 2) отмывают от несвязавшихся сывороточных белков; 3) инкубируют в присутствии меченных [флюоресцеином](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0970.htm) антител к человеческим иммуноглобулинам, после чего вновь отмывают; 4) исследуют с помощью флюоресцентного микроскопа. Антинуклеарные антитела, содержащиеся в исследуемой сыворотке, связываются с клеточным субстратом, а затем — с мечеными антителами против иммуноглобулинов. Если сыворотка не содержит антинуклеарных антител, меченые антитела, добавленные к клеточному субстрату, при отмывке удаляются (см. [рис. 15.2](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/PIC/F15.htm#P15.2)). Для определения титра антинуклеарных антител исследование проводят с серийными разведениями исследуемой сыворотки. Каждая лаборатория сама устанавливает нормальные показатели титра антинуклеарных антител, поскольку они зависят от типа клеточного субстрата и способа его фиксации. Чаще всего для выявления антинуклеарных антител используется культура человеческих клеток HEp-2 (клетки рака гортани), содержащих много ядерных антигенов: Ro/SS-A, ядерный антиген пролиферирующих клеток и антигены центромеры. Использование меченых антител к разным классам иммуноглобулинов показало, что большинство антинуклеарных антител относятся к IgG.

**в. Диагностическая значимость.** Основная цель исследования антинуклеарных антител — исключить СКВ, поскольку при этом заболевании антинуклеарные антитела появляются в сыворотке 95% больных в течение 3 мес после начала заболевания. Антинуклеарные антитела выявляются не только при СКВ, они могут обнаруживаться у пожилых, появляются при применении некоторых лекарственных средств, а также при некоторых артритах (см. [табл. 15.2](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.2)). Если титр антинуклеарных антител повышен, необходимо определить, к какому антигену они направлены (см. [табл. 15.3](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.3)), так как при разных аутоиммунных заболеваниях выявляются антинуклеарные антитела разной специфичности (см. [гл. 15, п. II.Д](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Д.)). Титр антинуклеарных антител не позволяет судить об активности заболевания и эффективности лечения.

**1) Тип окрашивания** (характер распределения флюоресцентной метки в клетках) при разных заболеваниях неодинаков и определяет направление дальнейшего исследования антинуклеарных антител. Исследуемая сыворотка может содержать антинуклеарные антитела разной специфичности, однако тип окрашивания определяется теми антителами, которые присутствуют в наибольшем титре.

**а) Диффузное окрашивание** (равномерное распределение метки) наименее специфично и встречается чаще всего при СКВ, лекарственном волчаночном синдроме и других аутоиммунных заболеваниях, а также у пожилых (см. [табл. 15.2](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.2)). При диффузном окрашивании клеток реакцию повторяют с большим разведением исследуемой сыворотки. Если тип окрашивания остается прежним, наиболее вероятно, что антиген, против которого направлены антинуклеарные антитела, — дезоксирибонуклеопротеид.

**б) Периферическое окрашивание** наблюдается, когда в исследуемой сыворотке преобладают антитела к ДНК (см. [гл. 15, п. II.Д.1](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Д.1.)). Этот тип окрашивания часто встречается при волчаночном нефрите.

**в) Пятнистое окрашивание** обусловлено антителами к экстрагируемым ядерным антигенам (см. [гл. 15, п. II.Д.2](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Д.2.)) и обычно наблюдается при системной склеродермии, смешанном заболевании соединительной ткани, синдроме Шегрена, лекарственном волчаночном синдроме.

**г) Нуклеолярное окрашивание** (распределение метки в районе ядрышек) обусловлено антителами к рибонуклеопротеиду (см. [гл. 15, п. II.Д.2](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Д.2.)). Этот тип окрашивания характерен для системной склеродермии, изредка встречается и при других аутоиммунных заболеваниях.

**Д. Исследование специфичности антинуклеарных и других аутоантител**

**1. Антитела к ДНК**

**а. Методы выявления.** Антитела к нДНК можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента, реакции агглютинации частиц бентонита, покрытых ДНК, метода иммунодиффузии и других иммунологических методов. Чаще всего используют метод, основанный на связывании антител с ДНК, меченной 125I. Суть метода заключается в следующем: 1) исследуемую и контрольную (нормальную) сыворотку смешивают с раствором ДНК, меченной 125I; 2) для осаждения образовавшихся комплексов (IgG—ДНК) к сыворотке добавляют антитела к IgG или 50% раствор сульфата аммония (см. [рис. 15.3](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/PIC/F15.htm#P15.3)). В контрольной сыворотке в осадок выпадает 10—20% ДНК. Если в исследуемой сыворотке в осадок выпадает больше ДНК, чем в контрольной, значит, содержание антител к нДНК в исследуемой сыворотке повышено. Это указывает на тяжелую СКВ или волчаночный нефрит. Антитела к нДНК можно также выявить с использованием ДНК Crithidia lucillae (представитель жгутиковых). Хотя этот метод довольно чувствителен, он не позволяет оценить титр антител к ДНК, поэтому для оценки активности СКВ его не используют.

**б. Диагностическая значимость.** Антитела к нДНК характерны для волчаночного нефрита и других тяжелых проявлений СКВ. Серийное определение антител к ДНК используется для оценки эффективности лечения этого заболевания. Хотя определение антител к ДНК менее чувствительно, чем определение антинуклеарных антител методом иммунофлюоресценции, оно имеет следующие преимущества: 1) антитела к нДНК более специфичны для СКВ, чем остальные антинуклеарные антитела; 2) по уровню этих антител можно оценить риск и тяжесть волчаночного нефрита (с увеличением титра антител к ДНК возрастают риск и тяжесть волчаночного нефрита). Необходимо учитывать, что коммерческие препараты ДНК содержат не только двух-, но и одноцепочечные молекулы, а антитела к одноцепочечной ДНК выявляются при системной склеродермии, ревматоидном артрите, дерматомиозите, хроническом активном гепатите, лекарственном волчаночном синдроме, вызванном [прокаинамидом](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0747.htm), [гидралазином](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0187.htm), [изониазидом](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0324.htm), [триметадионом](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0897.htm), [метилдофой](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0546.htm) и фенотиазинами. Примесь одноцепочечной ДНК можно удалить с помощью хроматографии. Если возникают сомнения в результатах исследования, необходимо проверить чистоту используемого препарата ДНК.

**в. Роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний.** Антитела к ДНК обнаруживаются в почках (в виде иммунных комплексов) и в сыворотке больных СКВ. Поскольку эти антитела связывают и активируют комплемент, они способствуют разрушению клеток и активируют нейтрофилы и макрофаги.

**2. Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам**

**а. Определение.** Некоторые ядерные антигены, в отличие от ДНК, легко экстрагируются солевыми растворами (см. [табл. 15.3](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.3)). Экстрагируемые ядерные антигены включают Sm-антиген (от Smith — фамилия больного СКВ, у которого впервые был выявлен этот антиген), рибонуклеопротеид (в отличие от Sm-антигена, он расщепляется рибонуклеазой и трипсином), антигены Ro/SS-A и La/SS-B.

**б. Методы выявления.** Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам можно определять с помощью метода, описанного в [гл. 15, п. II.Г.2.б](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Г.2.б.)**.** Если исследуемая сыворотка содержит антитела к экстрагируемым ядерным антигенам, то интенсивность свечения срезов тканей после экстракции антигенов солевым раствором будет меньше, чем до экстракции. Другой способ выявления этих антител основан на преципитации экстрагированных ядерных антигенов исследуемой сывороткой в геле (метод иммунодиффузии). Применяют также метод непрямой иммунофлюоресценции, основанный на использовании чистого антигена: 1) на предметное стекло наносят каплю раствора антигена и высушивают ее, 2) пятно обрабатывают исследуемой сывороткой (в качестве контроля используют нормальную сыворотку), а затем — меченными [флюоресцеином](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0970.htm) антителами к человеческим IgG, 3) избыток меченых антител удаляют отмыванием. Флюоресценция становится заметной при освещении стекол ультрафиолетовым светом: если светится только пятно, обработанное исследуемой сывороткой, значит, она содержит антитела к экстрагируемым ядерным антигенам.

**в. Диагностическая значимость**

**1) Антитела к Sm-антигену** высоко специфичны для СКВ, однако их уровень не отражает тяжесть заболевания. Эти антитела выявляются с помощью иммунодиффузии у 25—30%, а с помощью твердофазного ИФА — у 50—60% больных СКВ. Присутствие в сыворотке больного антител к Sm-антигену входит в критерии СКВ, принятые Американской ревматологической ассоциацией, и подтверждает диагноз СКВ.

**2) Антитела к рибонуклеопротеиду.** Методом двойной радиальной иммунодиффузии (см. [гл. 20, п. I.Б](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/20.htm#I.Б.)) эти антитела выявляются у 30% больных СКВ. Обычно одновременно обнаруживаются и антитела к Sm-антигену. Значительное повышение титра антител к рибонуклеопротеиду (до 1:10 000) характерно для смешанного заболевания соединительной ткани. Присутствие антител к рибонуклеопротеиду в сыворотке является диагностическим критерием смешанного заболевания соединительной ткани. При других аутоиммунных болезнях (ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная склеродермия, полимиозит) антитела к рибонуклеопротеиду выявляются редко (см. [табл. 15.3](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.3)).

**3) Антитела к антигенам Ro/SS-A и La/SS-B.** Раньше для определения антител к этим антигенам применялся метод двойной радиальной иммунодиффузии, сейчас — более точный твердофазный ИФА. Антитела к антигенам Ro/SS-A и La/SS-B выявляются у 70% больных синдромом Шегрена (как первичным, так и вторичным). Антитела к Ro/SS-A определяются также при СКВ (у 40% больных), в том числе при подострой кожной красной волчанке (75%), сыпи, характерной для красной волчанки, у новорожденных, матери которых больны СКВ (90%), врожденной АВ-блокаде (60%) и при других аутоиммунных заболеваниях (10—20%): синдроме Фелти, системной склеродермии, полимиозите, первичном билиарном циррозе.

**3. Антицентромерные антитела.** В большинстве лабораторий исследование антинуклеарных антител включает в себя определение антицентромерных антител. При определении антицентромерных антител методом непрямой иммунофлюоресценции используются не срезы тканей, а культура клеток человека HEp-2 (характерно пятнистое окрашивание). Антицентромерные антитела обычно выявляются при заболеваниях, сопровождающихся синдромом Рейно, — системной склеродермии и СКВ, изредка — при полимиозите, дерматомиозите и первичном билиарном циррозе печени. В то время как выявление антител к антигену Scl-70 при системной склеродермии служит плохим прогностическим признаком, выявление антицентромерных антител при этом заболевании свидетельствует о благоприятном прогнозе. В этом случае внутренние органы не поражаются или поражаются незначительно.

**4. Антитела к гистонам.** С помощью иммуноблоттинга, РИА и твердофазного ИФА можно определить 5 типов гистонов. Антитела к гистонам H1 и H2B выявляются у 60% больных СКВ. При лекарственном волчаночном синдроме, вызванном [прокаинамидом](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0747.htm) и [гидралазином](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0187.htm), более чем у 90% больных обнаруживаются антитела к гистонам H2A, H2B, H3 и H4. При этом также обнаруживаются антитела к одноцепочечной ДНК и антинуклеарные антитела (последние — методом иммунофлюоресценции).

**5. Другие антинуклеарные антитела.** Антитела к антигенам Pm-1 и Scl-70 (ДНК-топоизомеразе I) выявляются у 25—30% больных системной склеродермией и специфичны для этого заболевания. Антитела к антигену Pm-1 обычно обнаруживаются при системной склеродермии, сопровождающейся миозитом, и при дерматомиозите, антитела к антигену Scl-70 — при системной склеродермии с диффузным поражением кожи. При системной склеродермии с миозитом также выявляются антитела к антигенам Jo-1 (гистидил-тРНК-синтетазе), Ku и рибонуклеопротеиду. При системной склеродермии определяются также антитела к антигенам ядрышек (РНК-полимеразе I и фибриллину), однако диагностического значения они не имеют.

**6. Другие аутоантитела** также определяются методом непрямой иммунофлюоресценции. Эти антитела, как правило, неспецифичны и выявляются при разных заболеваниях, однако в сочетании с другими показателями часто помогают поставить диагноз.

**а. Антитела к разным типам клеток и компонентам цитоплазмы.** Ниже представлены некоторые из этих антител и заболевания, при которых они выявляются: антитела к клеткам коркового вещества надпочечников при первичной надпочечниковой недостаточности, антитела к митохондриям при первичном билиарном циррозе, антитела к нейронам при СКВ с поражением ЦНС, антитела к обкладочным клеткам при аутоиммунном гастрите, антитела к P-белку рибосом при СКВ, особенно с поражением ЦНС и кожи, антитела к гладкомышечным клеткам при хроническом активном гепатите, антитела к микросомальным антигенам щитовидной железы при диффузном токсическом зобе и хроническом лимфоцитарном тиреоидите.

**б. Антифосфолипидные антитела.** Клиническое значение имеют антитела к кардиолипину, выявляемые в реакции преципитации плазмы с кардиолипиновым антигеном и с помощью твердофазного ИФА, а также волчаночный антикоагулянт. Антифосфолипидные антитела наряду с антителами к ДНК и антигену Ro/SS-A часто выявляются при СКВ и первичном антифосфолипидном синдроме и свидетельствуют о высоком риске артериальных и венозных тромбозов, тромбоцитопении и привычного самопроизвольного аборта. Реакция преципитации плазмы с кардиолипиновым антигеном — информативный и недорогой метод диагностики первичного антифосфолипидного синдрома. При положительной реакции преципитации плазмы с кардиолипиновым антигеном в сыворотке больных часто обнаруживают волчаночный антикоагулянт и IgG к кардиолипину. Титр IgG к кардиолипину определяют с помощью твердофазного ИФА. Считается, что его возрастание при первичном антифосфолипидном синдроме повышает риск осложнений и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Другие антитела к кардиолипину (IgA и IgM) не имеют прогностического значения. Заподозрить наличие волчаночного антикоагулянта в сыворотке можно на основании следующих показателей: 1) увеличение АЧТВ, не поддающееся коррекции при добавлении фосфолипидов или смешивании исследуемой плазмы с нормальной; 2) повышение времени свертывания при добавлении каолина и фосфолипидов, 3) повышение рептилазового времени свертывания. По мнению некоторых исследователей, присутствие волчаночного антикоагулянта — более специфичный признак антифосфолипидного синдрома, чем присутствие IgG к кардиолипину. Известно, что в патогенезе тромбоэмболических осложнений антифосфолипидного синдрома играют роль активация факторов свертывания, взаимодействие антител к фосфолипидам с эндотелием, нарушение функции тромбоцитов. Однако окончательно он не изучен.

**в. Аутоантитела, выявляемые при системных васкулитах**

**1) Антитела к цитоплазме нейтрофилов.** Для определения этих антител используют метод иммунофлюоресценции с применением в качестве клеточного субстрата фиксированных этанолом нейтрофилов. Различают 2 типа антител к цитоплазме нейтрофилов: антитела к протеазе 3 и антитела к миелопероксидазе. Антитела к цитоплазме нейтрофилов чрезвычайно важны в дифференциальной диагностике васкулитов, протекающих с поражением легких и почек: антитела к протеазе 3 выявляются при гранулематозе Вегенера (у 90% больных), антитела к миелопероксидазе — при некоторых формах первичного быстропрогрессирующего гломерулонефрита и хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Антитела к цитоплазме нейтрофилов часто обнаруживаются при узелковом периартериите с поражением мелких сосудов — форма узелкового периартериита, при которой иммунные комплексы не выявляются, — и других системных васкулитах.

**2) Антитела к базальной мембране клубочков.** Антитела к коллагену типа IV, входящему в состав базальной мембраны клубочков, лучше всего определять с помощью твердофазного ИФА. Он более чувствителен и специфичен, чем метод иммунофлюоресценции. Антитела к базальной мембране клубочков выявляются у 85% больных с синдромом Гудпасчера. Определение антител к базальной мембране клубочков, цитоплазме нейтрофилов, а также антинуклеарных антител и иммунных комплексов показано всем больным с первичным быстропрогрессирующим гломерулонефритом.

**Е. Исследование комплемента**

**1. Определение.** Комплемент — это система термолабильных сывороточных белков (см. [гл. 1, п. IV.Г](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/1.htm#IV.Г.) и [гл. 20, п. V](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/20.htm#V.)), каскадную активацию которой запускают иммунные комплексы (классический путь активации) или прямое расщепление C3 (альтернативный путь активации). При активации комплемента образуются: 1) медиаторы воспаления, 2) опсонины, связывающиеся с клетками-мишенями и облегчающие их фагоцитоз, 3) мембраноатакующий комплекс, разрушающий клетки-мишени.

**2. Методы исследования**

**а. Гемолитическая активность комплемента** — функциональный показатель, который снижается при недостатке хотя бы одного из компонентов комплемента. Определение гемолитической активности комплемента проводят следующим образом. К эритроцитам, покрытым антителами, добавляют исследуемую сыворотку (в качестве контроля используют сыворотку здоровых лиц). Если содержание комплемента в исследуемой сыворотке снижено, она вызовет менее выраженное разрушение эритроцитов, чем нормальная сыворотка. Нормальная гемолитическая активность комплемента свидетельствует о том, что в сыворотке присутствуют все компоненты классического пути его активации (C1—C9) в достаточном количестве.

**б. Определение C3 и C4.** С помощью твердофазного ИФА, нефелометрии и иммунодиффузии можно определить концентрацию C3 и C4. Следует подчеркнуть, что эти методы не позволяют оценить функциональную активность C3 и C4. Измерение уровней C3 и C4 в динамике позволяет судить об эффективности лечения многих аутоиммунных заболеваний, особенно СКВ.

**3. Диагностическая значимость.** Скорость разрушения и синтеза компонентов комплемента достаточно высока, поэтому обычно уже через 1—2 сут после активации комплемента иммунными комплексами его гемолитическая активность возвращается к норме. Снижение гемолитической активности комплемента свидетельствует о следующем: 1) об активации комплемента не ранее чем за 2 сут до исследования (гемолитическая активность комплемента снижается только при его выраженной активации, вызванной появлением большого количества иммунных комплексов), 2) о том, что в момент исследования комплемент активирован, 3) о наследственной недостаточности комплемента.

**а.** По изменению гемолитической активности комплемента можно судить о течении СКВ. Однако для этого лучше использовать другой, не менее информативный, но более простой и дешевый метод — определение **СОЭ.**

**б. Определение C3 и C4** позволяет установить преобладающий путь активации комплемента. C4 расходуется только при активации по классическому пути. C3 участвует как в классическом, так и в альтернативном пути активации, однако при активации по альтернативному пути уровень C3 снижается более значительно.

**в.** При СКВ с поражением почек, ЦНС и гемолитической анемией уровень C3 и C4 в сыворотке, как правило, снижен. При обострении комплемент обычно активируется по классическому пути, при хроническом течении — по альтернативному пути (хотя возможно сочетание обоих путей активации комплемента).

**г.** У некоторых больных СКВ и ревматоидным артритом в плевральном и перикардиальном выпоте снижена гемолитическая активность комплемента.

**д.** Появление в сыворотке продуктов расщепления компонентов комплемента (фактора Ba, C3a, C4a и других) свидетельствует о ранних этапах активации комплемента. Их определение позволяет судить о течении ревматоидного артрита, СКВ, системной склеродермии и бактериальных инфекций.

**е.** При ревматоидном артрите гемолитическая активность комплемента в сыворотке снижается только в тех случаях, когда заболевание сопровождается системным васкулитом. Однако в синовиальной жидкости пораженных суставов при серопозитивном и иногда при серонегативном ревматоидном артрите гемолитическая активность комплемента обычно снижена.

**ж.** Псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера и артриты при хронических воспалительных заболеваниях кишечника не сопровождаются снижением гемолитической активности комплемента в сыворотке. Напротив, поскольку компоненты комплемента относятся к белкам острой фазы воспаления, их концентрация в сыворотке и синовиальной жидкости может даже возрастать.

**Ж. Криоглобулины**

**1. Определение.** Криоглобулины — это иммуноглобулины сыворотки, которые обратимо преципитируют при температуре ниже 37°C.

**2. Методы выявления.** Собирают кровь, дают ей свернуться, фибриновый сгусток осаждают центрифугированием и отбирают сыворотку. Все манипуляции проводят при комнатной температуре. Сыворотку на ночь помещают в холодильник (при 4°C), после чего центрифугируют и определяют, какую часть ее объема занимает преципитат. Более точный способ основан на спектрофотометрическом определении белка в отмытом преципитате, полученном из фиксированного объема сыворотки.

**3. Диагностическая значимость.** Тяжесть заболевания не влияет на содержание криоглобулинов в сыворотке.

**а.** Преципитаты, содержащие как моноклональные (например, ревматоидный фактор), так и поликлональные (например, IgG) антитела, называются смешанными криоглобулинами. Смешанная криоглобулинемия обычно проявляется васкулитами кожи. При этом чаще всего поражаются участки тела, подверженные действию холода. Смешанная криоглобулинемия характерна для аутоиммунных заболеваний. Она наблюдается при СКВ, узелковом периартериите, синдроме Шегрена и болезни Кавасаки. Гепатиты A, B и C всегда сопровождаются криоглобулинемией. Криоглобулины выявляются также при гемобластозах, хронических инфекциях и саркоидозе. Если криопреципитаты содержат только моноклональные антитела, исключают миеломную болезнь и макроглобулинемию Вальденстрема.

**З. Проба Кумбса** (см. [гл. 16, п. I.А.2](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/16.htm#I.А.2.)) основана на способности антител к IgG или к C3b агглютинировать эритроциты, покрытые IgG или C3b соответственно. Связывание IgG и C3b с эритроцитами наблюдается при аутоиммунной и лекарственной иммунной гемолитических анемиях (см. [гл. 16, пп. II.Д—Е](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/16.htm#II.Д.)).

**И. Антигены HLA.** Эти антигены находятся на поверхности всех ядросодержащих клеток, иногда их называют трансплантационными, так как именно они определяют судьбу трансплантата — приживление или отторжение. Антигены HLA кодируются генами главного комплекса гистосовместимости, который находится на 6-й хромосоме (см. [гл. 1, п. IV.Б.1](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/1.htm#IV.Б.1.) и [гл. 17, п. I.А](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/17.htm#I.А.)). Определение некоторых антигенов HLA применяется для дифференциальной диагностики аутоиммунных заболеваний.

**1. Методы выявления.** Набор антигенов HLA уникален для каждого человека. Исключение составляют однояйцовые близнецы, у которых они полностью совпадают. Антигены HLA — сильные активаторы T-, B-лимфоцитов и макрофагов, участвующих в отторжении трансплантата. От набора антигенов HLA зависит предрасположенность к разным заболеваниям, в том числе — к аутоиммунным. Сыворотки против этих антигенов получают от людей, перенесших многократные переливания крови, и от многорожавших женщин (см. [гл. 17, п. II.А](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/17.htm#II.А.)).

**2. Связь с заболеваниями** (см. [табл. 15.4](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.4)).

**3. Антиген HLA-B27.** Это единственный антиген, который играет роль в дифференциальной диагностике аутоиммунных болезней. Его выявляют у 90% белых больных анкилозирующим спондилитом и синдромом Рейтера. У здоровых представителей этой расы антиген HLA-B27 встречается всего в 8% случаев. Антиген HLA-B27 часто обнаруживают при ювенильном ревматоидном артрите, псориатическом артрите, хронических воспалительных заболеваниях кишечника, протекающих с сакроилеитом и спондилитом, увеите и реактивном артрите, вызванном Yersinia spp., Chlamydia spp., Salmonella spp., Shigella spp. Определение антигена HLA-B27 проводят в следующих случаях: 1) при необходимости исключить анкилозирующий спондилит у больного, родственники которого страдают этим заболеванием, 2) для дифференциальной диагностики неполной формы синдрома Рейтера (без уретрита или увеита) с гонококковым артритом, 3) для дифференциальной диагностики синдрома Рейтера, сопровождающегося тяжелым артритом, с ревматоидным артритом, 4) при обследовании больных ювенильным ревматоидным артритом (см. [гл. 15, п. IV.Б](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#IV.Б.)). Если антиген HLA-B27 не обнаружен, анкилозирующий спондилит и синдром Рейтера маловероятны, хотя полностью исключить эти заболевания в таком случае нельзя.

**4. Антиген HLA-DR4.** У носителей антигена HLA-DR4 ревматоидный артрит чаще сопровождается тяжелым поражением суставов и внесуставными проявлениями и имеет менее благоприятный прогноз, чем у остальных больных ревматоидным артритом. При выявлении антигена HLA-DR4 у больного ревматоидным артритом как можно раньше начинают лечение средствами, замедляющими его прогрессирование (см. [гл. 15, п. III.Г.3](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#III.Г.3.)).

**К. Исследование синовиальной жидкости** проводят у всех больных с выпотом в полость сустава. Соблюдение правил асептики при проведении пункции позволяет снизить риск инфицирования сустава. При гемартрозе и инфекционном артрите эта процедура носит лечебный характер.

**1.** Исследование синовиальной жидкости включает следующее (см. [табл. 15.5](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.5)).

**а.** Описывают внешний вид синовиальной жидкости: цвет, мутность, вязкость, наличие крови. В норме синовиальная жидкость вязкая, прозрачная, имеет соломенно-желтый цвет. При инфекционном артрите она мутная, ее вязкость обычно снижена из-за расщепления гиалуроновой кислоты ферментами лейкоцитов.

**б.** Определяют общее и относительное число клеток крови.

**в.** Окрашивают мазок по Граму и производят посев для выявления бактерий (например, Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Haemophilus spp., Neisseria spp.) и грибов, окрашивают мазок по Цилю—Нильсену для выявления Mycobacterium tuberculosis.

**г.** Для исключения подагры и псевдоподагры проводят поляризационную микроскопию осадка, полученного при центрифугировании синовиальной жидкости. Используют поляризационный микроскоп с красным фильтром. Игольчатые кристаллы уратов характерны для подагры, светятся желтым светом (если их длинная ось параллельна оси компенсатора). Кристаллы пирофосфата кальция характерны для псевдоподагры, имеют ромбовидную форму и светятся голубым светом. При подагре и псевдоподагре кристаллы обнаруживаются и в нейтрофилах. Следует подчеркнуть, что гиперурикемия не является специфическим признаком подагры, а обызвествление суставов — псевдоподагры.

**д.** Определяют концентрацию белка в синовиальной жидкости и плазме.

**е.** Определяют концентрацию глюкозы в синовиальной жидкости и плазме.

**ж.** При подозрении на ревматоидный артрит и СКВ иногда дополнительно определяют гемолитическую активность комплемента и ревматоидный фактор в синовиальной жидкости. Исследование антинуклеарных антител в синовиальной жидкости неинформативно. При ревматоидном артрите и СКВ гемолитическая активность комплемента в синовиальной жидкости пораженного сустава обычно снижена и составляет менее 30% от нормального уровня в сыворотке. При остеоартрозе, анкилозирующем спондилите, синдроме Рейтера и большинстве других заболеваний, протекающих с поражением суставов, гемолитическая активность комплемента соответствует нормальному значению в сыворотке или превышает его. При серонегативном ревматоидном артрите в синовиальной жидкости изредка обнаруживают ревматоидный фактор. Результаты определения ревматоидного фактора и гемолитической активности комплемента при инфекционном и кристаллическом артритах часто бывают противоречивы. Характеристика синовиальной жидкости при разных заболеваниях, сопровождающихся поражением суставов, приведена в [табл. 15.5](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.5).

**Л. Артроскопия с биопсией** показана при подозрении на злокачественное новообразование, туберкулез, грибковую инфекцию, а также при длительном увеличении одного сустава и неинформативности исследования синовиальной жидкости.

**Классификация аутоиммунных заболеваний**

По классификации Е.Л. Насонова и В.В. Суры (1988) аутоиммун­ные заболевания делят на 5 классов (А, В, С, Д, Е) [табл. 9.1].

Таблица 9.1. *Классификация аутоиммунных заболеваний (по классификации ЕЖ Насонова и* ***В.В.*** *Суры)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Класс Л: первичные A3 с генетической предрасположенностью** | | | | **Класс В: вторичные A3** | **Класс С:** | **Класс Д: (мед-** | **Класс £:** |
|  | **и без нее** | |  | **(с генетической пред-** | **(генетические** | **ленная вирус-** |  |
| **Органоспе-** | **Промежуточные** | **Органонеспе-** | **A3 крови** | **расположенностью и без** | **дефекты ком-** | **ная инфек-** |  |
| **цифические** |  | **цифические** |  | **нее)** | **племента)** | **ция)** |  |
| **Тиреоидит Хаси-** | **Пемфигус** | **Системная** | **Аутоим-** | **Ревматизм** | **Ангионевро-** | **Рассеянный** | **Сочетания** |
| **мото** | **Пемфигоид** | **красная** | **мунные** | **Болезнь Чагаса** | **тический отек** | **склероз** | **болезней** |
| **Первичная миксе-** | **Первичный** | **волчанка** | **гемолити-** | **Постинфарктный и** | **Волчаночно** | **Поствакци-** | **классов** |
| **дема** | **билиарный** | **Ревматоидный** | **ческие** | **посткардиотоксический** | **подобные** | **нальные реак-** | **А-Д** |
| **Тиреотоксикоз** | **цирроз** | **артрит** | **анемии** | **синдромы** | **синдромы** | **ции** |  |
| **Атрофический** | **Хронический** | **Дерматом иозит** | **Тромбо-** | **Лекарственные аутоим-** |  |  |  |
| **гастрит** | **активный гепа-** | **Системная** | **цитопения** | **мунные реакции** |  |  |  |
| **Адреналит** | **тит** | **склеродермия** | **Нейтро-** | **Инсулинозависимый** |  |  |  |
| **Иммунное бес-** | **Синдром Шег-** | **Узелковый пе-** | **пения** | **диабет типа 1-а** |  |  |  |
| **плодие** | **рена** | **риартериит** | **Грану-** | **Дилатационная кардио-** |  |  |  |
| **Инсулинозависи-** | **Язвенный** | **Смешанные** | **лематоз** | **миопатия** |  |  |  |
| **мый диабет** | **колит** | **заболевания** | **Вегенера** | **Анкилозирующий** |  |  |  |
| **типа 1-6** | **Глютеновая** | **соединительной** |  | **спондилоартрит** |  |  |  |
| **Ранняя менопауза** | **энтеропатия** | **ткани** |  | **Увеит** |  |  |  |
| **Гиперлипопро-** | **Синдром** | **Рецидивирую-** |  |  |  |  |  |
| **теинемия** | **Гудпасчера** | **щий поли-** |  |  |  |  |  |
| **Факогенный** | **Бронхиальная** | **хондрит** |  |  |  |  |  |
| **увеит** | **астма (аутоим-** | **Миастения гра-** |  |  |  |  |  |
| **Интерстициаль-** | **мунная форма)** | **вис** |  |  |  |  |  |
| **ный нефрит** |  |  |  |  |  |  |  |

**III. Ревматоидный артрит** — хроническое системное воспалительное заболевание, сопровождающееся поражением суставов, реже — серозных оболочек и мелких сосудов. Риск заболевания выше у гомозиготных носителей антигена HLA-DR4 и антигенов HLA-DR, третий гипервариабельный участок бета-цепи которых имеет определенную аминокислотную последовательность. Этиология и патогенез ревматоидного артрита остаются неясными. Однако показано, что при этом заболевании появляются антитела, направленные против белков теплового шока. Известно, что эти белки появляются на поверхности клеток синовиальной оболочки при бактериальных инфекциях. Возможно, антитела, направленные против бактерий, перекрестно реагируют с белками теплового шока, вызывая повреждение клеток синовиальной оболочки. Кроме того, многие микробы вызывают выработку цитокинов (интерлейкины-1, -6, -8, фактора некроза опухолей альфа), стимулирующих пролиферацию клеток синовиальной оболочки и продукцию макрофагами протеаз (например, коллагеназ), повреждающих ее. Изменение структуры собственных белков приводит к появлению аутоантител (например, ревматоидного фактора), которые усугубляют поражение синовиальной оболочки. Все эти процессы приводят к избыточной пролиферации синовиоцитов, разрушению хряща и кости и деформации сустава.

**А. Эпидемиология.** Ревматоидный артрит — самое распространенное аутоиммунное заболевание. Им страдают 1—2% взрослых независимо от расы и климатогеографических условий, 70% больных — женщины. Заболевание начинается в любом возрасте, но чаще — в 30—50 лет.

**Б. Клиническая картина.** В [табл. 15.6](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.6) приведены диагностические критерии ревматоидного артрита, предложенные Американской ревматологической ассоциацией. Поскольку ни один из них не специфичен для этого заболевания, прежде чем поставить диагноз ревматоидного артрита, необходимо провести тщательные физикальное и лабораторные исследования.

**1. Начало.** Ревматоидный артрит обычно начинается постепенно. Характерно симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп. Асимметричное поражение суставов, моноартрит и поражение крупных суставов в начале заболевания наблюдаются редко. Лихорадка — непостоянный признак ревматоидного артрита. Чаще отмечаются похудание, утомляемость и утренняя скованность, которая уменьшается в течение дня.

**2.** Поскольку ревматоидный артрит — системное заболевание, возможны внесуставные проявления: васкулит (характерны язвы на нижней части голени), плеврит, перикардит, пневмосклероз, синдром запястного канала, другие периферические нейропатии. Внесуставные проявления характерны для поздней стадии заболевания при его тяжелом течении и чаще наблюдаются у носителей антигена HLA-DR4.

**В. Лабораторные и инструментальные исследования**

**1. Рентгенография суставов.** На ранней стадии ревматоидного артрита выявляется лишь отек мягких тканей, изменения суставов обычно появляются не ранее чем через 6 мес после начала заболевания. К ранним изменениям суставов относятся околосуставной остеопороз и сужение суставных щелей вследствие разрушения хряща. Впоследствии возникают эрозии — разрушение суставных поверхностей костей. Реже появляются околосуставные кисты. Кроме того, возможен периостит, который в большинстве случаев со временем исчезает. Если периостит сохраняется длительно, исключают синдром Рейтера (см. [гл. 15, п. Х.Б](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#X.Б.)), псориатический артрит (см. [гл. 15, п. Х.В](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#X.В.)) или вторичную инфекцию. По мере прогрессирования заболевания эрозии становятся множественными, возникают подвывихи суставов. Для поздних стадий остеоартроза характерны костные разрастания и остеофиты. В отсутствие остеоартроза они обычно отсутствуют. Обследование при подозрении на ревматоидный артрит должно включать в себя: 1) рентгенографию кистей, стоп, лучезапястных и коленных суставов в задней прямой проекции (рентгенографию коленных суставов проводят в положении стоя), 2) рентгенографию шейного отдела позвоночника, 3) рентгенографию пораженных суставов.

**2. Серологическое исследование.** Выявление ревматоидного фактора в сыворотке больных — основной лабораторный признак ревматоидного артрита (см. [гл. 15, п. II.В](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.В.)).

**3.** Для оценки активности заболевания и наблюдения определяют **СОЭ** (см. [гл. 15, п. II.А](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.А.)).

**4. Общий анализ крови.** При обострении, как правило, отмечаются умеренный лейкоцитоз и тромбоцитоз. Выявляется нормоцитарная нормохромная анемия. Медикаментозное лечение ревматоидного артрита может осложняться хронической кровопотерей через ЖКТ. В этом случае возможна железодефицитная анемия.

**5. Биохимическое исследование крови.** Уровень железа и насыщение трансферрина железом обычно снижены, железосвязывающая способность сыворотки повышена. При электрофорезе белков сыворотки выявляется повышение концентрации гамма-глобулинов и других фракций глобулинов. Часто незначительно повышается активность щелочной фосфатазы сыворотки. Уровень мочевой кислоты, кальция и фосфатов, как правило, нормальный. Лечение НПВС может приводить к нарушению функции печени и повышению уровня креатинина.

**6. Исследование синовиальной жидкости** (см. [табл. 15.5](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.5) и [гл. 15, п. II.К](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.К.)).

**Г. Лечение.** На ранних стадиях ревматоидного артрита назначают противовоспалительные средства, для поддержания мышечной силы и объема движений в суставах показаны лечебная гимнастика и массаж. Обязательно проводят обучение больного. На поздних стадиях заболевания необходимы реабилитационные мероприятия и ортопедические операции. Независимо от стадии успех лечения зависит от взаимопонимания между врачом и больным. Тактика лечения зависит от активности заболевания, которая оценивается на основании данных физикального исследования: количество пораженных суставов, продолжительность утренней скованности (чем она дольше, тем выше активность заболевания), объем движений в суставах, мышечная сила (оценивается по силе сжатия кисти), время, за которое больной может пройти 15 м, объем выпота в полость сустава. Дополнительную информацию дает регулярное исследование СОЭ и ревматоидного фактора.

**1.** [**Аспирин**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) обладает противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим действием и уменьшает утреннюю скованность. Его назначают большинству больных ревматоидным артритом.

**а.** Терапевтическое и токсическое действие [аспирина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) зависит от уровня салицилата в сыворотке. Пока печеночные ферменты обеспечивают метаболизм [аспирина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm), при увеличении его дозы уровень салицилата в сыворотке возрастает медленно. Затем даже небольшая дополнительная доза [аспирина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) приводит к резкому повышению уровня салицилата в сыворотке. Скорость метаболизма салицилатов в печени у разных людей неодинакова. Быстрому увеличению уровня салицилата в сыворотке способствуют низкое содержание альбумина в плазме и повышение кислотности мочи.

**б. Дозы.** Начальная доза [аспирина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) для взрослых — 650 мг (2 таблетки по 325 мг) внутрь 4 раза в сутки. При необходимости дозу [аспирина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) увеличивают каждые 5—7 сут. При такой схеме повышения дозы [аспирина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) уровень салицилата в сыворотке успевает стабилизироваться. Лишь после этого можно оценить, правильно ли подобрана доза. Постепенное увеличение дозы позволяет предотвратить быстрое нарастание уровня салицилата в сыворотке и интоксикацию. Шум в ушах — важный признак, свидетельствующий о высокой концентрации салицилата в сыворотке. Следует помнить, что у детей и пожилых шум в ушах при передозировке [аспирина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) может отсутствовать. Многие больные сами могут регулировать дозу препарата, отмечая появление кратковременного легкого шума в ушах примерно через час после приема очередной дозы. Однако при подборе дозы все же рекомендуется ориентироваться на концентрацию салицилата в сыворотке (20—30 мг%). При ревматоидном артрите используют препараты [аспирина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) короткого (их лучше запивать щелочными растворами) и длительного действия.

**в.** При ревматоидном артрите [аспирин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) принимают постоянно, а не только при сильной боли.

**г.** При неэффективности [аспирина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) в терапевтических дозах определяют концентрацию салицилата в сыворотке.

**д.** Типичные побочные действия [аспирина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) — диспепсия и желудочно-кишечное кровотечение — обусловлены эрозиями желудка и двенадцатиперстной кишки. Скрытую кровь в кале обнаруживают у 70% больных ревматоидным артритом, принимающих [аспирин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm). Риск кровотечения возрастает при одновременном употреблении спиртных напитков. Шум в ушах и тугоухость, как правило, обратимы, однако при их появлении дозу препарата необходимо снизить. Не следует назначать [аспирин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) больным, получающим антикоагулянты. Реже наблюдаются крапивница, бронхоспазм, повышение активности печеночных ферментов и гепатит.

**е.** Если [аспирин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) эффективен, но оказывает побочное действие, применяют его препараты в виде таблеток, покрытых оболочкой, или назначают другие салицилаты, например неацетилированные: [салсалат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1209.htm), [холинсалицилат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1007.htm), [дифлунизал](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1165.htm).

**2. Другие НПВС.** [Аспирин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) — самое эффективное и самое дешевое НПВС, применяемое при ревматоидном артрите. Применение других НПВС при этом заболевании оправдано тем, что они реже оказывают побочные действия, в первую очередь такие тяжелые, как желудочно-кишечное кровотечение. Поскольку терапевтические и токсические дозы НПВС у разных людей неодинаковы, их дозы подбирают индивидуально. Дозу любого препарата увеличивают постепенно, каждые 1—2 нед. Не следует превышать максимальную дозу, указанную в рекомендациях по применению. Если в течение 2 нед лечение препаратом в максимальной дозе неэффективно, его отменяют. Одновременное применение разных НПВС увеличивает риск желудочно-кишечного кровотечения и не имеет преимуществ перед монотерапией. НПВС, приведенные в [табл. 15.7](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.7), назначают при неэффективности [аспирина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) или противопоказаниях к его применению, а также в начале лечения другими препаратами, действие которых развивается медленно. У пожилых терапевтическое и токсическое действие НПВС может проявиться в дозах, которые ниже указанных в [табл. 15.7](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.7). При высоком риске желудочно-кишечного кровотечения одновременно с НПВС применяют [мизопростол](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1191.htm) или [омепразол](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0670.htm), антацидные средства и Н2-блокаторы противопоказаны.

**3. Лекарственные средства, замедляющие прогрессирование ревматоидного артрита.** В эту группу входят [хлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0996.htm), [гидроксихлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm), [сульфасалазин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0820.htm), [метотрексат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm), препараты золота, [пеницилламин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0692.htm) и [азатиоприн](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0007.htm). Лечение этими препаратами проводится под наблюдением ревматолога. Для своевременного выявления побочных эффектов необходимо регулярное обследование. Средства, замедляющие прогрессирование ревматоидного артрита, показаны при тяжелом, без ремиссий, течении заболевания и неэффективности НПВС. По современным представлениям, эти препараты необходимо назначать уже на ранних стадиях заболевания.

**а.** [**Хлорохин**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0996.htm) и [**гидроксихлорохин**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm). Наименее выраженные побочные эффекты среди всех препаратов, замедляющих прогрессирование ревматоидного артрита, вызывает [гидроксихлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm). Он разрешен FDA к применению при ревматоидном артрите. В дозе 5—7 мг/кг/сут (обычно 400 мг/сут) внутрь препарат вызывает ремиссию у 20% и улучшение — у 50% больных. Однако его действие развивается только через 3—6 мес. [Гидроксихлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm) можно назначать в сочетании с любым другим препаратом, замедляющим прогрессирование ревматоидного артрита. Показано, что применение [гидроксихлорохина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm) позволяет уменьшить дозу кортикостероидов, снижает уровень холестерина в сыворотке на 15—20%, угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов, но не увеличивает время кровотечения. Перечисленные эффекты [гидроксихлорохина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm) делают этот препарат особенно ценным при лечении больных, постоянно применяющих кортикостероиды. У 10% больных, принимающих [гидроксихлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm), отмечаются головная боль, тошнота, сыпь и гриппоподобный синдром, которые проходят вскоре после отмены препарата или снижения его дозы. Поскольку у 3% больных, принимавших препарат в течение 10 лет, развивается ретинопатия, каждые 6 мес больного должен осматривать офтальмолог. На раннем этапе изменения сетчатки обратимы. При лечении [хлорохином](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0996.htm) ретинопатия возникает гораздо чаще — у 10% больных, принимавших препарат не менее 10 лет, причем изменения сетчатки часто необратимы.

**б.** [**Сульфасалазин**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0820.htm) давно используется при ревматоидном артрите, хотя в США он до сих поре не разрешен к применению при этом заболевании. [Сульфасалазин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0820.htm) и [гидроксихлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm) — наиболее безопасные средства, замедляющие прогрессирование ревматоидного артрита, однако [сульфасалазин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0820.htm) оказывает побочные действия несколько чаще, чем [гидроксихлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm). Основное противопоказание к применению [сульфасалазина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0820.htm) — его непереносимость. Начальная доза — 500 мг/сут внутрь, через 2 нед ее повышают до 1 г/сут, еще через 2 нед — до 1,5 г/сут и еще через 2 нед переходят на поддерживающую дозу — 2 г/сут. Поддерживающая доза для детей — 25—60 мг/кг/сут внутрь. У взрослых суточную дозу делят на 2 приема, у детей — на 3—4. Препарат эффективен у 50—70% больных, действие обычно развивается через 8—12 нед. Побочные эффекты — тошнота, потеря аппетита, олигозооспермия. Редкое, но очень опасное осложнение лечения [сульфасалазином](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0820.htm) — агранулоцитоз.

**в.** [**Метотрексат**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm) — цитостатик, антагонист фолиевой кислоты — в настоящее время применяется чаще других средств, замедляющих прогрессирование ревматоидного артрита. Его назначают внутрь, п/к, в/м или в/в 1 раз в неделю. Препарат эффективен у 80% больных, действие развивается через 2—6 нед после начала лечения. Показано, что после длительного (в течение 5 лет) применения [метотрексат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm) отменяют реже, чем другие средства, замедляющие прогрессирование ревматоидного артрита.

**1)** Оптимальная доза [метотрексата](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm) для лечения ревматоидного артрита не установлена. Начальная доза препарата обычно составляет 10 мг/нед. Эту дозу назначают однократно или делят на 2 приема с интервалом в 24 ч. В зависимости от выраженности терапевтического и токсического действия дозу можно увеличить до 20 мг/нед или уменьшить до 5 мг/нед. Пожилым и больным с ХПН препарат назначают в более низких дозах.

**2) Побочные действия** [метотрексата](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm) делятся на ранние и отсроченные. К ранним относятся желудочно-кишечные нарушения (25%), язвы слизистой рта (15%) и головная боль (10%) в течение нескольких суток после применения препарата. Риск этих побочных действий можно уменьшить, снизив дозу или назначив препарат парентерально. Отсроченные побочные действия наблюдаются у 10—30% больных. Это анемия, лейкопения или тромбоцитопения, которые быстро проходят после снижения дозы [метотрексата](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm). Менее чем у 1% больных развивается лекарственный пневмонит — тяжелое осложнение лечения [метотрексатом](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm), которое может угрожать жизни больного. Изредка наблюдается оппортунистическая инфекция (грибковая, пневмоцистная и другие). Часто повышается активность АсАТ и АлАТ (она становится максимальной на 3-и сутки после применения препарата). Каждые 8—12 нед (а в первые 2 мес лечения — каждые 2 нед) проводят общий анализ крови и определяют активность печеночных ферментов. Если активность АсАТ и АлАТ превышает 100 ед, препарат отменяют. Лечение возобновляют через несколько недель, при этом препарат назначают в более низкой дозе. Во время лечения [метотрексатом](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm) полностью исключают прием спиртных напитков, в противном случае может развиться цирроз печени. Роль биопсии в диагностике цирроза печени спорна, однако большинство ревматологов рекомендует производить ее через несколько лет после начала лечения [метотрексатом](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm). При необходимости хирургического вмешательства [метотрексат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm) отменяют за 2 нед до операции (для нормального заживления раны и снижения риска инфекционных осложнений) и вновь назначают через 2 нед после нее.

**г. Препараты золота** — [ауротиомалат натрия](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1138.htm), [ауротиоглюкоза](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1137.htm) и [ауранофин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1136.htm).

**1)** [**Ауротиомалат натрия**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1138.htm) и [**ауротиоглюкозу**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1137.htm) вводят в/м глубоко 1 раз в неделю.

**а) Дозы.** Начальная доза — 10 мг/нед. В течение первых 4 нед ее постепенно доводят до 25 мг/нед, а затем до 50 мг/нед (дозы для детей приведены в [гл. 15, п. IV.В.3](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#IV.В.3.)). Препарат в дозе 50 мг/нед вводят до развития терапевтического или токсического действия. Терапевтическое действие обычно развивается через 3 мес от начала лечения. После его достижения препараты назначают в поддерживающей дозе — 50 мг каждые 2—4 нед. В течение 1-го года лечения у 75% больных наступает улучшение, у 25% — ремиссия заболевания. Если препарат неэффективен в общей дозе 1 г, его отменяют.

**б) Побочные действия** — сыпь, стоматит, угнетение кроветворения (тромбоцитопения, а затем лейкопения и анемия), поражение почек (первое проявление — протеинурия). Угнетение кроветворения и нефротоксическое действие — показание к отмене препаратов золота. Перед каждой инъекцией обязательно осматривают кожу, проводят общий анализ крови и анализ мочи. Если появилась сыпь, введение препарата приостанавливают и возобновляют в более низкой дозе после исчезновения сыпи. При применении препаратов золота часто наблюдается эозинофилия, однако она не является предвестником их токсического действия на костный мозг. Изредка тромбоцитопения развивается через несколько месяцев после отмены препаратов золота. У 1—3% больных [ауротиомалат натрия](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1138.htm) вызывает анафилактоидные реакции.

**2)** [**Ауранофин**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1136.htm) — препарат золота для приема внутрь. Его назначают по 3 мг 2 раза в сутки. По эффективности не уступает препаратам золота для в/м введения, но реже оказывает побочные действия. Самое частое среди них — понос.

**д.** [**Пеницилламин**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0692.htm) выпускают в таблетках и капсулах. Действие препарата развивается лишь через несколько месяцев после начала лечения. Побочные действия наблюдаются часто. У трети больных препарат неэффективен.

**1) Дозы.** Начальная доза у взрослых — 250 мг/сут внутрь в течение первых 4 нед. Каждый месяц дозу увеличивают на 125 мг/сут до максимальной — 1 г/сут.

**2) Побочные действия** — угнетение кроветворения, поражение почек и ЖКТ. Часто отмечается нарушение вкуса, однако оно исчезает после отмены препарата. Для раннего выявления тромбоцитопении, нейтропении, протеинурии и гематурии необходимо ежемесячно проводить общий анализ крови и мочи. При развитии любого из этих побочных действий препарат отменяют. [Пеницилламин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0692.htm) иногда вызывает лекарственный волчаночный синдром, который проходит вскоре после отмены препарата.

**е.** [**Азатиоприн**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0007.htm) — иммунодепрессант, структурный аналог пурина. Разрешен FDA к применению при ревматоидном артрите. В дозе 1,0—2,5 мг/кг/сут внутрь препарат эффективен у 70% больных. Действие развивается через 4—6 мес после начала лечения. Препарат довольно хорошо переносится, однако у 20% больных отмечаются желудочно-кишечные нарушения, у 15% — изменение биохимических показателей функции печени, изредка — панцитопения. [Азатиоприн](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0007.htm) повышает риск гемобластозов, поэтому длительно его не назначают (при применении препарата в течение 20 лет гемобластозы возникают у 10% больных).

**ж. Комбинации средств, замедляющих прогрессирование ревматоидного артрита.** В последние годы некоторые ревматологи рекомендуют сначала назначать препараты, замедляющие прогрессирование ревматоидного артрита, в высоких дозах, а затем — в поддерживающих при условии их применения в комбинации. Для оценки эффективности этой схемы лечения необходимы дальнейшие исследования.

**4. Кортикостероиды**

**а. Кортикостероиды для системного применения** (см. [гл. 4, п. XII](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/4.htm#XII.)). В прошлом кортикостероиды при ревматоидном артрите использовались настолько широко, что их побочные действия были основной причиной смерти при этом заболевании. Кортикостероиды быстро уменьшают воспаление и боль, однако их дозы обычно приходится увеличивать, а отмена часто вызывает обострение заболевания. Кроме того, кортикостероиды не влияют на течение ревматоидного артрита.

**1)** Ранние дозозависимые побочные действия кортикостероидов для системного применения — психические расстройства, нарушение толерантности к глюкозе и гиперлипопротеидемия. При длительном (более 4 нед) применении [преднизона](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm) в дозе, превышающей 10 мг/сут (или другого кортикостероида в эквивалентной дозе), появляются отеки, стрии, жировой горбик, геморрагическая сыпь, ожирение с избыточным отложением жира на лице и туловище, покраснение лица, гирсутизм, угри, катаракта, глаукома, изъязвление слизистой ЖКТ, асептический некроз костей (особенно головки бедренной кости), артериальная гипертония, приливы, нарушения менструального цикла, слабость проксимальных мышц, остеопороз, панкреатит, неврологические и психические нарушения.

**2) Показания и противопоказания.** При тяжелых обострениях ревматоидного артрита, особенно сопровождающегося васкулитом, [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm) назначают в дозе 40—60 мг/сут внутрь в течение нескольких недель. При длительном течении заболевания, особенно у пожилых, [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm) назначают в дозе 5—10 мг/сут внутрь. В таких дозах кортикостероиды редко вызывают побочные эффекты, хотя возможны остеопороз, гипергликемия и гастрит. Угнетение функции надпочечников в этом случае незначительно. При улучшении дозу снижают на 1 мг/сут каждую неделю до минимальной поддерживающей. При обострениях, проявляющихся только артритом, применять [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm) в дозе, превышающей 15 мг/сут внутрь (или другой кортикостероид в эквивалентной дозе), более 4 нед нельзя. При язвенной болезни желудка в анамнезе, сахарном диабете и остеопорозе кортикостероиды не назначают. Исключение составляют случаи, когда имеются абсолютные показания для их применения.

**3) Снижение дозы.** Одна из основных проблем при длительном лечении кортикостероидами заключается в снижении их дозы. Хорошо известно, что при быстром снижения дозы кортикостероидов возникает гипоадреналовый криз, проявляющийся слабостью, утомляемостью, артралгией, головной болью, схваткообразной болью в животе и резким снижением АД. При длительном (более 6 мес) применении [преднизона](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm) в дозе 20 мг/сут внутрь ее снижают по следующей схеме: в 1-й день дозу снижают на 10% каждые 2—6 нед, во 2-й — повышают так, чтобы общая доза за 2 дня оставалась прежней. Если в день приема сниженной дозы или при полном переходе на прием кортикостероидов через день ухудшение не наступает, начинают снижать дозу и во 2-й день (также на 10% каждые 2—6 нед). При возникновении обострения дозу увеличивают до минимальной эффективной и не снижают до тех пор, пока состояние вновь не улучшится. Если продолжительность лечения кортикостероидами не превышает 6 мес, их дозу можно снижать быстрее. Артралгия и миалгия, возникающие при отмене кортикостероидов, могут симулировать обострение ревматоидного артрита.

**4) Заместительная терапия кортикостероидами после их отмены.** При отмене кортикостероидов может появиться надпочечниковая недостаточность, тяжесть которой зависит от длительности их применения. Например, если кортикостероиды в высоких дозах применялись в течение 10 лет, то в ближайшие 2—5 лет после их отмены может быть угнетена реакция надпочечников на стресс (тяжелое заболевание, хирургическое вмешательство). При хирургическом вмешательстве у больных, длительно применявших кортикостероиды, необходима заместительная терапия, которую рекомендуется проводить по следующей схеме: перед анестезией — [гидрокортизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0190.htm), 100 мг в/в, в 1-е сутки после операции — [метилпреднизолон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0548.htm), 15 мг в/в каждые 8 ч, на 2-е — [метилпреднизолон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0548.htm), 10 мг в/в каждые 8 ч. Кортикостероиды не оказывают побочных действий, если их назначают не более недели. Для снижения риска остеопороза больным, длительно применяющим кортикостероиды, назначают препараты кальция, не менее 1 г/сут внутрь в пересчете на кальций.

**б. Внутрисуставное введение кортикостероидов.** Внутрисуставное введение кортикостероидов длительного действия показано в тех случаях, когда боль и нетрудоспособность связаны преимущественно с поражением одного сустава. Перед внутрисуставным введением кортикостероидов необходимо исключить инфекционный артрит.

**1)** При внутрисуставном введении кортикостероидов необходимо соблюдать правила асептики, так как инфицирование сустава приводит к тяжелым осложнениям. Для инъекции используют иглы 21—22 G, достаточно длинные для того, чтобы достичь полость сустава. Для удаления выпота рекомендуется использовать иглы 18—20 G.

**2)** После удаления выпота в полость сустава вводят [триамцинолон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0894.htm) или [метилпреднизолон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0548.htm). Раствор [триамцинолона](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0894.htm) (40 мг/мл) вводят в следующем объеме: в суставы пальцев, лучезапястный, локтевой — 0,3 мл, в голеностопный и плечевой — 1 мл, в коленный — 2 мл. В несколько средних или крупных суставов одновременно препарат не вводят. Улучшение, наступающее после инъекции, сохраняется от 2 сут до нескольких месяцев. Для уменьшения риска повреждения суставного хряща инъекцию в один и тот же сустав проводят не чаще чем 1 раз в 2 мес и не более 4 раз в год. Больному объясняют, что необходимо избегать нагрузки на тот сустав, в который был введен препарат, поскольку это может вызвать его повреждение.

**5. Физиотерапия**

**а. Тепловые процедуры.** Согревание (влажное тепло или нагретый парафин) уменьшают утреннюю скованность.

**б.** При обострении артрита показано шинирование пораженного сустава. Поскольку длительное отсутствие движений в суставе при ревматоидном артрите приводит к контрактуре, по мере стихания обострения разрешают сначала пассивные, а затем и активные движения в суставе и упражнения с изометрической нагрузкой. Регулярные нагрузки на пораженный сустав способствуют более длительному сохранению его функции. Если после упражнений возникает боль, которая сохраняется более 1 ч, их интенсивность уменьшают, а частоту оставляют прежней. При поражении коленного сустава эффективны упражнения, укрепляющие четырехглавую мышцу бедра.

**6. Реабилитация больных**

**а.** Чтобы определить, в какой степени заболевание влияет на бытовую и профессиональную деятельность, оценивают повседневную активность больного.

**б.** Рекомендуют физические упражнения, направленные на увеличение подвижности в суставах, уменьшение боли и повышение переносимости дневной нагрузки.

**в.** Для увеличения активности больного и уменьшения его зависимости от окружающих используются приспособления, облегчающие передвижение.

**Д. Обучение больных.** Для успешного лечения необходимо, чтобы больной понимал суть своего заболевания и принимал активное участие в лечении. Больному объясняют, что хотя заболевание неизлечимо, лечение позволит улучшить его состояние и замедлить прогрессирование заболевания. Совместно с больным составляют диету и комплекс физических упражнений, обсуждают вопросы контрацепции. Если совокупность симптомов, наблюдаемых у больного, не отвечает критериям ревматоидного артрита, больному объясняют следующее.

**1.** Если симптомы сохраняются не более 6 мес, они скорее всего обусловлены не ревматоидным артритом.

**2.** Инвалидизирующая деформация суставов развивается лишь у 5—10% больных ревматоидным артритом.

**IV. Ювенильный ревматоидный артрит**

**А. Клиническая картина.** Ювенильный ревматоидный артрит начинается в возрасте до 16 лет. Для него характерны следующие признаки: 1) асимметричность поражения; 2) раннее вовлечение крупных суставов; 3) поражение одного или нескольких суставов; 4) отсутствие связи между наличием системных проявлений и тяжестью поражения суставов; 5) редкое выявление ревматоидного фактора. В зависимости от клинической картины можно выделить три основные формы ювенильного ревматоидного артрита: 1) синдром Стилла (характеризуется поражением внутренних органов); 2) олигоартрит; 3) полиартрит. Различия между этими формами заболевания представлены в [табл. 15.8](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.8). Заболевание, подобное синдрому Стилла, может впервые возникнуть и в более позднем возрасте.

**Б. Лабораторные исследования.** Результаты лабораторных исследований, проведенных во время обострения заболевания, свидетельствуют об остром воспалении. Однако у многих больных, несмотря на клинические признаки обострения, СОЭ остается нормальной. У 15% больных в сыворотке выявляется ревматоидный фактор, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания. Антинуклеарные антитела выявляются в основном у больных с хроническим передним увеитом и изредка у больных с серонегативным полиартритом. В последнем случае, несмотря на отсутствие ревматоидного фактора, в сыворотке больных нередко обнаруживаются IgG к IgG. У носителей гена HLA-B27 ювенильный ревматоидный артрит обычно проявляется олигоартритом с сакроилеитом (в большинстве случаев это наблюдается у мальчиков). С возрастом у них может развиться анкилозирующий спондилит.

**В. Лечение**

**1.** [**Аспирин**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) — средство выбора на раннем этапе лечения. Начальная доза — 80 мг/кг/сут внутрь в несколько приемов. При сохранении высокой лихорадки и боли в суставах дозу увеличивают до 120 мг/кг/сут. При подборе дозы препарата иногда оценивают концентрацию салицилата в сыворотке (терапевтическая концентрация — 20—30 мг%). Для оценки токсического действия у детей этот показатель ненадежен. Поскольку у детей [аспирин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) оказывает гепатотоксическое действие чаще, чем у взрослых, каждые полгода, а также при появлении симптомов поражения печени определяют активность АсАТ и АлАТ и уровень билирубина в сыворотке.

**2.** Среди других НПВС эффективны [**толметин**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0884.htm)**,** [**напроксен**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0609.htm) и [**ибупрофен**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0317.htm). Эффективность остальных препаратов этой группы (см. [табл. 15.7](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.7)) при ювенильном ревматоидном артрите недостаточно изучена. [Индометацин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0344.htm) не применяется из-за выраженного гепатотоксического действия.

**3. Кортикостероиды.** Поскольку кортикостероиды вызывают нарушение роста, они редко применяются при ювенильном ревматоидном артрите. Короткие курсы кортикостероидов назначают только при переднем увеите и высокой лихорадке, когда [аспирин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) неэффективен. Иногда эффективны **препараты золота** (1 мг/кг/мес внутрь), однако они часто вызывают сыпь, протеинурию и угнетение кроветворения (см. [гл. 15, п. III.Г.3.г](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#III.Г.3.г.)). По данным ряда авторов, при ювенильном ревматоидном артрите более безопасны [**метотрексат**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm), [**сульфасалазин**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0820.htm) и [**гидроксихлорохин**](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm), однако их эффективность ниже, чем при ревматоидном артрите.

**Г. Прогноз.** Ювенильный ревматоидный артрит — хроническое прогрессирующее заболевание, протекающее с обострениями и ремиссиями. У большинства больных серонегативным ювенильным ревматоидным артритом прогрессирование заболевания прекращается в юношеском возрасте (см. [табл. 15.8](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.8)).

**V. Красная волчанка** — коллагеноз, важную роль в патогенезе которого играет нарушение регуляторной функции T-лимфоцитов, появление иммунных комплексов и их отложение в тканях. Болеют в основном женщины (около 90%) в возрасте 20—45 лет. Причины заболевания неизвестны. Предполагается, что провоцирующие факторы (некоторые химические вещества, лекарственные средства, инфекция) в сочетании с наследственной предрасположенностью (например, с врожденной недостаточностью компонентов комплемента, особенно C2) вызывают нарушение регуляторной функции T-супрессоров. Это, в свою очередь, приводит к пролиферации B-лимфоцитов, стимуляции синтеза антител и образованию избыточного количества иммунных комплексов, которые откладываются в тканях и повреждают их.

**А. Классификация.** Существует несколько классификаций красной волчанки. Согласно одной из них, выделяют 5 форм этого заболевания.

**1. СКВ.** У 75% больных красной волчанкой заболевание удовлетворяет критериям СКВ, разработанным Американской ревматологической ассоциацией (см. [табл. 15.9](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.9)).

**2. Дискоидная красная волчанка.** Поражение кожи, выявляемое при гистологическом исследовании, характерно для СКВ, остальные критерии СКВ отсутствуют.

**3. Подострая кожная красная волчанка** обычно наблюдается как самостоятельное заболевание, может сочетаться с СКВ или дискоидной красной волчанкой. При подострой кожной красной волчанке отсутствует рубцевание, выявляются антитела к антигену Ro/SS-A и антиген HLA-DR3.

**4. Лекарственный волчаночный синдром** — осложнение лечения некоторыми лекарственными средствами (их известно около 50). Он сходен с СКВ, однако внутренние органы поражаются незначительно. Все проявления лекарственного волчаночного синдрома проходят после отмены препарата.

**5. Перекрестный синдром и смешанное заболевание соединительной ткани.** Для этих заболеваний характерны некоторые признаки СКВ (см. [гл. 15, п. VI](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#VI.)).

**Б. Клиническая картина**

**1.** У 90% больных наблюдается артралгия, которая нередко и становится причиной обращения к врачу. Поражение суставов может напоминать таковое при ревматоидном артрите, однако боль обычно мигрирующая, костные эрозии и деформация суставов редки. Асептический некроз головки бедренной кости возможен даже в отсутствие лечения кортикостероидами. Изредка развивается миозит, который проявляется мышечной слабостью.

**2. Общие симптомы.** Лихорадка, как правило, незначительная, может быть постоянной или перемежающейся. При первом обращении к врачу часты жалобы на недомогание и похудание.

**3. Поражение кожи и сосудов.** Характерный симптом — эритема типа бабочки, которая обычно усиливается под действием солнечного света. Пятнисто-папулезная сыпь чаще всего локализуется на лице, шее и руках. В тяжелых случаях на коже появляются папулы и бляшки, покрытые плотно сидящими чешуйками с роговыми шипиками на нижней поверхности, поражаются придатки кожи, возникает рубцовая атрофия и гипопигментация. Методом иммунофлюоресценции у 70% больных СКВ и 100% больных дискоидной красной волчанкой в пораженных участках кожи выявляются отложения IgG, IgM, IgA, C3 и фибриногена на границе эпидермиса и дермы. При СКВ отложения иммуноглобулинов, C3 и фибриногена могут наблюдаться и в непораженных участках кожи. Характерна повышенная чувствительность к ультрафиолетовому излучению. У 30% больных СКВ наблюдается поражение слизистых рта, носоглотки и влагалища. Типичны алопеция, истончение и повышенная ломкость волос, мраморный рисунок кожи (признак нарушения регуляции тонуса сосудов). У 30% больных независимо от тяжести заболевания развивается синдром Рейно. К признакам системного васкулита относятся язвы голеней, атрофия и рубцевание ногтевого ложа и кончиков пальцев, гангрена кончиков пальцев. Для подострой кожной красной волчанки характерны псориазиформные высыпания или кольцевидные элементы сыпи и отсутствие рубцевания кожи (в отличие от дискоидной красной волчанки).

**4. Поражение сердца** выявляют у 50% больных. Чаще всего наблюдается перикардит. Миокардит обычно проявляется аритмиями, реже — умеренной дисфункцией миокарда. Эндокардит Либмана—Сакса может осложняться инфекцией и тромбоэмболией. В сыворотке при эндокардите Либмана—Сакса часто выявляются антитела к фосфолипидам.

**5. Волчаночный нефрит** развивается у 40% больных СКВ. Он обусловлен отложением иммунных комплексов в клубочках с последующей активацией комплемента. Согласно классификации ВОЗ, выделяют 6 морфологических типов волчаночного нефрита: I — болезнь минимальных изменений, II — мезангиальный гломерулонефрит (течение доброкачественное, эффективны низкие дозы кортикостероидов), III — очаговый пролиферативный гломерулонефрит, IV — диффузный пролиферативный гломерулонефрит (у 50% больных через 10 лет развивается ХПН), V — мембранозная нефропатия (характеризуется медленным прогрессированием), VI — гломерулосклероз (необратимые изменения почечной паренхимы, конечная стадия волчаночного нефрита). Для оценки тяжести волчаночного нефрита Национальный институт здоровья США рекомендует использовать в качестве дополнительного показателя индекс хронизации. При высоком индексе хронизации изменения почек необратимы, иммуносупрессивная терапия неэффективна. Нефротический синдром (протеинурия свыше 3,5 г/сут, уровень альбумина сыворотки ниже 2,8 г%, гиперлипопротеидемия, отеки и электролитные нарушения) считается плохим прогностическим признаком.

**6. Поражение легких,** часто бессимптомное, выявляют у 50% больных. Часто наблюдается плеврит, проявляющийся болью в боку при дыхании и плевральным выпотом. Впоследствии могут возникнуть плевральные спайки. У 10% больных развивается пневмонит, однако он редко приводит к дыхательной недостаточности. При антифосфолипидном синдроме возможна ТЭЛА. Изредка наблюдаются легочное кровотечение, легочная гипертензия и фиброз диафрагмы. Последний может привести к прогрессирующей легочной дистрофии, проявляющейся уменьшением общей емкости легких.

**7. Поражение нервной системы** при СКВ разнообразно. У 10% развивается васкулит сосудов головного мозга, проявляющийся эпилептическими припадками, лихорадкой, менингизмом, психозами, ступором или комой. При антифосфолипидном синдроме независимо от тяжести заболевания возможен инсульт, вызванный тромбоэмболией. У большинства больных СКВ выявляются психические нарушения: снижение внимания, сосредоточения, памяти, умственной работоспособности. Возможны также периферическая нейропатия (симметричная полинейропатия или множественная мононейропатия), поражение лицевых нервов, поперечный миелит. Головная боль, обусловленная поражением ЦНС, может напоминать мигрень.

**8.** При СКВ часто наблюдаются аутоиммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия и лимфопения. У 15—20% больных отмечается увеличение лимфоузлов.

**9. Боль в животе** при СКВ обусловлена поражением брюшины. К частым проявлениям заболевания также относятся рефлюкс-эзофагит, хронический панкреатит, васкулит сосудов брыжейки, перфорация кишечника. Волчаночный гепатит протекает как хронический активный гепатит любой другой этиологии.

**10. Антифосфолипидный синдром** (см. [гл. 15, п. II.Д.6.б](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Д.6.б.)) может проявляться тромбоцитопенией, эндокардитом Либмана—Сакса, ишемическими некрозами, ТЭЛА, инсультом, ливедо-васкулитом, артериальными и венозными тромбозами, привычным самопроизвольным абортом, гангреной. У трети больных СКВ отмечаются ложноположительные нетрепонемные реакции, увеличено АЧТВ и с помощью твердофазного ИФА выявляются IgG к кардиолипину. Антифосфолипидные антитела выявляются при разных заболеваниях, однако при СКВ они играют патогенетическую роль — ингибируют синтез простагландинов и активируют тромбоциты, что способствует тромбообразованию. У трети больных СКВ, у которых определяются антифосфолипидные антитела, развивается антифосфолипидный синдром.

**11. Лекарственный волчаночный синдром** вызывают более 50 лекарственных средств, среди них — [изониазид](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0324.htm), [прокаинамид](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0747.htm), [гидралазин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0187.htm). Лекарственный волчаночный синдром проявляется лихорадкой, миалгией, артралгией, артритом, серозитом, реже — анемией. Поражение почек наблюдается крайне редко. При лабораторных исследованиях отмечается повышение СОЭ и уровня альфа-глобулинов и обнаруживаются антинуклеарные антитела. Последние могут появляться при лечении [изониазидом](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0324.htm), [прокаинамидом](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0747.htm) и [гидралазином](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0187.htm) в отсутствие других признаков лекарственного волчаночного синдрома. Так, при применении [прокаинамида](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0747.htm) антинуклеарные антитела выявляются у 75% больных, а лекарственный волчаночный синдром — менее чем у 20%. При этом синдроме наблюдаются антитела к ДНК (не к двухцепочечной, как при СКВ, а к одноцепочечной), антитела к рибонуклеопротеиду и гистонам. Проявления лекарственного волчаночного синдрома обычно обратимы, их выраженность зависит от дозы и длительности приема препарата. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, среди белых лекарственный волчаночный синдром встречается чаще. Лечения обычно не требуется, достаточно лишь отмены препарата, вызвавшего заболевание. Иногда назначают [аспирин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) или другие НПВС. Потребность в кортикостероидах возникает редко. На течение СКВ препараты, вызывающие лекарственный волчаночный синдром, не влияют.

**В. Лабораторные исследования**

**1. Исследование аутоантител.** Для подтверждения диагноза СКВ выявляют антинуклеарные антитела методом иммунофлюоресценции (см. [гл. 15, п. II.Г.2](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Г.2.)) и антитела к ДНК (см. [гл. 15, п. II.Д.1](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Д.1.)). Часто наблюдаются ложноположительные нетрепонемные реакции, при этом реакция иммобилизации трепонем, как правило, отрицательна. У 20% больных обнаруживают ревматоидный фактор. При иммунной гемолитической анемии с помощью прямой или непрямой пробы Кумбса можно выявить антитела к эритроцитам (см. [гл. 15, п. II.З](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.З.) и [гл. 16, п. I.А.2](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/16.htm#I.А.2.)), при тромбоцитопении определяются антитела к тромбоцитам, при лимфопении — антитела к одной или нескольким субпопуляциям лимфоцитов. Антифосфолипидные антитела вызывают повышение АЧТВ и протромбинового времени и могут стать причиной тромбозов и самопроизвольных абортов. В сыворотке могут присутствовать и другие аутоантитела, например антитела к рибонуклеопротеиду, антигенам Ro/SS-A, La/SS-B и Sm. Антитела к антигену Ro/SS-A обнаруживаются и при других заболеваниях, например синдроме Шегрена, фотодерматозах. Проникая через плаценту, эти антитела могут вызывать сыпь, характерную для красной волчанки, и врожденную АВ-блокаду. При обострении СКВ повышается общий уровень иммуноглобулинов сыворотки, хотя иммунный ответ на вакцины нередко снижен.

**2.** Для обострения СКВ характерно увеличение СОЭ.

**3.** Обычно повышено содержание фибриногена, гамма-глобулинов и других фракций глобулинов. Возможно повышение уровня криоглобулинов (см. [гл. 15, п. II.Ж](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Ж.)) и C-реактивного белка. При смешивании сыворотки больного с лейкоцитами здорового и ядрами разрушенных клеток образуются LE-клетки. Кроме того, у большинства больных СКВ LE-клетки выявляются в плевральном, перитонеальном и перикардиальном выпоте и СМЖ.

**4.** Гемолитическая активность комплемента (см. [гл. 15, п. II.Е.2.а](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Е.2.а.)) во время обострения СКВ нередко снижена, вне обострения — может быть нормальной. Поскольку комплемент может активироваться как по классическому, так и по альтернативному пути, возможно снижение уровня как C3, так и C4. Среди больных СКВ чаще, чем среди населения в целом, встречается наследственная недостаточность компонентов комплемента C1, C2, C4 и C5.

**5.** Поражение почек приводит к повышению уровня и снижению клиренса креатинина. При исследовании мочи нередко выявляются протеинурия и гематурия, в осадке мочи — гиалиновые, зернистые и эритроцитарные цилиндры.

**6.** Исследование синовиальной жидкости (см. [табл. 15.5](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.5)).

**7. Исследование СМЖ.** У трети больных СКВ, сопровождающейся поражением ЦНС, выявляются плеоцитоз, снижение уровня глюкозы и повышение уровня белка в СМЖ. Иногда обнаруживаются антитела к нейронам, LE-клетки, олигоклональные иммуноглобулины и повышение уровня IgG.

**Г. Лечение**

**1.** Лечебные мероприятия при СКВ делятся на 4 группы: общие мероприятия, медикаментозное лечение, обучение и консультирование больных, хирургическое лечение. Тактика лечения зависит от тяжести заболевания.

**а. Красная волчанка без поражения внутренних органов:** дискоидная красная волчанка, лекарственный волчаночный синдром, подострая кожная красная волчанка.

**1) Общие мероприятия.** Следует избегать прямого солнечного света, использовать солнцезащитные средства. При артрите делают теплые влажные компрессы. Из рациона исключают побеги люцерны, поскольку они содержат большое количество аминокислоты L-канаванина, усиливающей проявления СКВ. Назначают физические упражнения, направленные на профилактику контрактур, атрофии мышц и остеопороза, физиотерапию, проводят профессиональную реабилитацию.

**2) Медикаментозное лечение** (см. также [гл. 15, п. III.Г](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#III.Г.)). При СКВ используются те же препараты, что при ревматоидном артрите. Кроме того, показано применение солнцезащитных средств с коэффициентом защиты не менее 15. При обострении дискоидной красной волчанки и подострой кожной красной волчанки назначают мази (реже кремы и гели), содержащие фторированные кортикостероиды. При поражении лица (для снижения риска атрофии кожи) применяют нефторированные кортикостероиды. НПВС уменьшают лихорадку, обладают противовоспалительным и обезболивающим действием, но не замедляют прогрессирование болезни. С особой осторожностью эти препараты следует использовать у больных с поражением почек и печени. Применение НПВС при красной волчанке не одобрено FDA. [Гидроксихлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm) в дозе 5—7 мг/кг/сут внутрь в течение 2 лет снижает риск поражения внутренних органов при красной волчанке и предупреждает диссеминированное поражение кожи. [Хлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0996.htm) и [мепакрин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0524.htm) назначают лишь при тяжелом поражении кожи и выраженных общих симптомах. Начальная доза [хлорохина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0996.htm) — 250—500 мг/сут внутрь, поддерживающая — 250 мг/сут внутрь. [Мепакрин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0524.htm) назначают в дозе 50—100 мг/сут внутрь. Кортикостероиды (обычно [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm), начинают с 15 мг/сут, не более 40 мг/сут, внутрь в течение 2 нед) при красной волчанке без поражения внутренних органов назначают редко. [Метотрексат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm) в дозе 15 мг/нед эффективен при артрите. При патологии почек и повышенной чувствительности к солнечному свету [метотрексат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm) назначают с осторожностью.

**3) Обучение и консультирование** играют важную роль в лечении больных красной волчанкой. При синдроме Рейно и головной боли применяют методы биологической обратной связи и релаксации. Всем больным показано медико-генетическое консультирование.

**4) Хирургическое лечение** показано при асептическом некрозе костей и выраженной деформации суставов. На ранних стадиях асептического некроза головки бедренной кости может быть эффективна хирургическая декомпрессия кости, на поздних стадиях показано эндопротезирование сустава. В настоящее время при красной волчанке все чаще проводят артроскопические операции.

**б. СКВ** требует более энергичного медикаментозного лечения. При очаговом и диффузном пролиферативном гломерулонефрите, иммунной гемолитической анемии, остром гепатите, остром миокардите, легочном кровотечении назначают [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm), 1 мг/кг/сут внутрь, или другой кортикостероид в эквивалентной дозе. [Преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm) в этой дозе применяют в течение 6—12 нед, затем дозу снижают на 10% каждые 7—10 сут. При остром поражении внутренних органов проводят пульс-терапию кортикостероидами: [метилпреднизолон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0548.htm), 1 г/сут в/в в течение 1—3 сут. При назначении кортикостероидов в таких дозах возможны электролитные нарушения, аритмии, психозы, эпилептические припадки, поэтому во время пульс-терапии необходимо тщательно наблюдать за больными. [Азатиоприн](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0007.htm), 1—2 мг/кг/сут внутрь, применяют при волчаночном гепатите, иногда этот препарат позволяет снизить дозу кортикостероидов. При поражении почек и других внутренних органов [азатиоприн](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0007.htm) лишь незначительно повышает эффективность кортикостероидов. [Циклофосфамид](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1042.htm), 50—200 мг/сут внутрь или 750 мг/м2 в/в каждые 1—3 мес (расчет площади поверхности тела приведен в [приложении I, п. А](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/AI.htm#А.)), эффективен при очаговом и диффузном пролиферативном гломерулонефрите. Среди побочных действий следует отметить панцитопению, алопецию и геморрагический цистит, при длительном применении [циклофосфамид](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1042.htm) повышает риск злокачественных новообразований и бесплодия. Риск побочных действий [циклофосфамида](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1042.htm) при в/в введении препарата ниже, чем при приеме внутрь. В редких случаях при неэффективности или непереносимости перечисленных препаратов назначают [хлорметин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0994.htm), [хлорамбуцил](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0990.htm) или [циклоспорин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1041.htm). При угрожающих жизни осложнениях СКВ — ДВС-синдроме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, остром поражении ЦНС — применяют кортикостероиды в/в, [циклофосфамид](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1042.htm) или комбинации иммунодепрессантов, проводят плазмаферез.

**в. Лечение отдельных проявлений СКВ**

**1)** При антифосфолипидном синдроме для профилактики тромбозов назначают [аспирин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) в низких дозах, [хлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0996.htm), [гидроксихлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm) и другие препараты, угнетающие агрегацию тромбоцитов. Кортикостероиды снижают титр антифосфолипидных антител, но не уменьшают риск тромбозов. Если с помощью антиагрегантов не удается предотвратить тромбоз, пожизненно назначают [варфарин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0158.htm). Изредка (обычно при беременности) больным назначают [гепарин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0184.htm).

**2)** При тромбоцитопении применяют [даназол](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0229.htm), 200—600 мг/сут внутрь, в тяжелых случаях — [нормальный иммуноглобулин для в/в введения](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0337.htm), 500 мг/кг/сут в течение нескольких суток.

**3)** При поражении кожи, когда неэффективны другие средства, применяют ретиноиды, например [изотретиноин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0329.htm), 20—80 мг/сут внутрь, в сочетании с солнцезащитными средствами или [дапсоном](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0232.htm), 50—200 мг/сут внутрь, или [клофазимином](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1177.htm), 100 мг/сут внутрь. [Дапсон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0232.htm) назначают после исключения недостаточности Г-6-ФД.

**VI. Перекрестный синдром и смешанное заболевание соединительной ткани**

**А. Клиническая картина.** Для смешанного заболевания соединительной ткани характерно сочетание симптомов склеродермии, ревматоидного артрита, полимиозита и СКВ. Около 10% больных СКВ удовлетворяют критериям смешанного заболевания соединительной ткани, разработанным Американской ревматологической ассоциацией. Обычно смешанное заболевание соединительной ткани больше всего напоминает склеродермию. Артриты и артралгия отмечаются у 96% больных, отек кистей — у 88%, синдром Рейно — у 84%, нарушение моторики пищевода — у 77%, миозит — у 72%, увеличение лимфоузлов — у 68%, лихорадка, серозит, гепатоспленомегалия — у 20—33% больных. Поражение почек характерно для детей, у взрослых встречается редко.

**Б. Лабораторные исследования.** Характерен высокий титр антител к рибонуклеопротеиду (см. [гл. 15, п. II.Д.2.а](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Д.2.а.)) и отсутствие или низкий титр антител к другим экстрагируемым ядерным антигенам и ДНК. При исследовании антинуклеарных антител методом иммунофлюоресценции наблюдается пятнистое окрашивание срезов тканей (см. [гл. 15, п. II.Г.2.в](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Г.2.в.)). У некоторых больных имеются признаки нескольких аутоиммунных заболеваний, но, в отличие от больных смешанным заболеванием соединительной ткани, отсутствуют антитела к рибонуклеопротеиду. В этом случае, если имеющиеся признаки удовлетворяют критериям сразу нескольких аутоиммунных заболеваний, ставят диагноз перекрестного синдрома, а если нет — диагноз недифференцированного заболевания соединительной ткани. Впоследствии обычно появляются признаки, позволяющие поставить диагноз того или иного заболевания: ревматоидного артрита, СКВ, системной склеродермии и т. д.

**В. Лечение** зависит от клинической картины и направлено на преобладающие проявления заболевания.

**VII. Полимиозит**

**А. Эпидемиология.** Полимиозит — аутоиммунное заболевание, сопровождающееся поражением скелетных мышц. Заболевание может начаться в любом возрасте, однако чаще всего — в 50—70 лет (ревматоидный артрит и СКВ развиваются обычно в более молодом возрасте). Около 70% больных — женщины. Предполагается, что в патогенезе заболевания участвуют T-лимфоциты и антитела к тРНК-синтетазам (см. [гл. 15, п. II.Д.5](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Д.5.)) — ферментам белкового синтеза, которые обеспечивают присоединение аминокислоты к тРНК.

**Б. Клиническая картина.** Существует несколько классификаций полимиозита. Согласно одной из них, выделяют 5 форм заболевания:

**1. Первичный полимиозит.** Заболевание начинается внезапно или постепенно. Характерны слабость проксимальных мышц, миалгия, атрофия мышц. У 15% больных наблюдается выраженная артралгия, у 7% заболевание начинается с лихорадки, озноба и синдрома Рейно. В последнем случае обычно ставится неверный диагноз. Первыми чаще всего поражаются мышцы голеней. Больные жалуются на то, что с трудом встают со стула. Затем присоединяется поражение мышц шеи, плеч и бедер и возникает дисфагия — больному трудно глотать жидкость, и она выливается через нос. Дисфагия часто приводит к аспирации пищи. У детей возможна дыхательная недостаточность. Кортикостероиды при этой форме полимиозита умеренно эффективны, в 25—50% случаев требуется назначение иммунодепрессантов (см. [гл. 15, п. VII.Г.2](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#VII.Г.2.)).

**2. Первичный дерматомиозит.** Начало заболевания такое же, как при первичном полимиозите. Однако для дерматомиозита характерна сыпь красного или лилового цвета вокруг глаз, на скулах и над межфаланговыми суставами (папулы Готтрона). В более тяжелых случаях сыпь распространяется на область коленных, локтевых и голеностопных суставов, а также на шею и верхнюю часть спины в виде шали. На поздних стадиях заболевания возникают шелушение, атрофия кожи, возможен некроз. Поражение кожи может предшествовать или сопутствовать поражению мышц, но практически никогда не встречается без полимиозита.

**3. Полимиозит при злокачественных новообразованиях.** Злокачественные новообразования у мужчин старше 40 лет часто сопровождаются полимиозитом, поэтому при развитии заболевания в этом возрасте требуется тщательное обследование. Чаще всего полимиозит встречается при раке легкого, предстательной железы, желудка, толстой кишки, яичников и молочной железы. Иногда полимиозит возникает при лимфомах. Кортикостероиды неэффективны, улучшение наступает после излечения основного заболевания.

**4. Детский полимиозит** почти всегда сопровождается сыпью и миалгией (более выраженной, чем у взрослых). Заболевание обычно неуклонно прогрессирует. Прогноз менее благоприятный, чем при других формах полимиозита. Часто развиваются атрофия, обызвествление и оссификация мышц, контрактуры. Характерная особенность детского дерматомиозита — васкулиты и тромбозы с поражением ЖКТ, проявляющиеся болью в животе, изъязвлением слизистой, желудочно-кишечным кровотечением и даже перфорацией кишечника.

**5. Полимиозит при других аутоиммунных заболеваниях:** синдроме Шегрена, смешанном заболевании соединительной ткани, СКВ и ревматоидном артрите.

**6. Миозит с включениями** — редкая форма полимиозита — проявляется слабостью дистальных мышц. При биопсии пораженных мышц обнаруживаются включения в мышечных волокнах. Активность мышечных ферментов повышена незначительно. Кортикостероиды при этой форме полимиозита неэффективны.

**В. Диагностика.** Диагноз ставится на основании характерной клинической картины, повышения активности КФК и альдолазы в сыворотке, результатов ЭМГ и биопсии мышц. Однако полимиозит нельзя исключить даже в отсутствие характерных лабораторных признаков заболевания. Трудности диагностики полимиозита приводят к тому, что сразу поставить диагноз удается лишь у 20% больных.

**1. ЭМГ** выявляет изменения, характерные для поражения как нервов — спонтанные фибрилляции, повышенная возбудимость при введении электродов и положительные потенциалы, — так и мышц — низкоамплитудные полифазные потенциалы действия двигательных единиц

**2. Гистологическое исследование.** Выявляются дегенерация, вакуолизация и некроз мышечных волокон. Поражаются преимущественно волокна, расположенные по периферии мышечных пучков. Регенерирующие мышечные волокна имеют базофильную цитоплазму и центрально расположенные ядра. В мышечной ткани и стенках сосудов нередко обнаруживаются инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и нейтрофилов. Для дерматомиозита характерны более выраженные периваскулярные инфильтраты с большим количеством B-лимфоцитов. Иногда при дерматомиозите наблюдается картина, характерная для васкулитов.

**3. Серологические исследования** в диагностике полимиозита малоинформативны. У небольшой части больных выявляется ревматоидный фактор, у 20% — антинуклеарные антитела. Диагностическое значение имеют антитела к антигенам Pm-1, Scl-70 и Jo-1, однако их находят лишь у немногих больных (см. [гл. 15, п. II.Д.5](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Д.5.)).

**Г. Лечение**

**1.** Назначают [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm), 60 мг/сут внутрь, или другой кортикостероид в эквивалентной дозе. По мере улучшения состояния дозу постепенно снижают. За несколько недель до повышения мышечной силы снижаются активность КФК и альдолазы, а также СОЭ. Поддерживающие дозы [преднизона](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm) в большинстве случаев составляют 10—20 мг/сут внутрь. Для уменьшения риска побочных действий кортикостероиды назначают через день.

**2.** Если после 6 нед лечения кортикостероидами состояние не улучшается или заболевание продолжает прогрессировать спустя 3 нед после начала лечения, назначают [метотрексат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm), 15 мг/нед внутрь, постепенно увеличивая ее до 50 мг/нед. [Метотрексат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm) в дозе более 20 мг/нед обычно вводят парентерально. К препаратам второго ряда относится [азатиоприн](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0007.htm), 2—3 мг/кг/сут внутрь. При лечении [азатиоприном](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0007.htm) ежемесячно проводят общий анализ крови и каждые 3 мес определяют биохимические показатели функции печени. При неэффективности лечения и после исключения злокачественных новообразований назначают [циклофосфамид](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1042.htm), [циклоспорин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1041.htm), [хлорамбуцил](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0990.htm) или комбинацию этих препаратов.

**VIII. Склеродермия и склеродермические состояния** — группа заболеваний, для которых характерно повышенное содержание коллагена в дерме и сужение просвета мелких сосудов. Развитию этих заболеваний способствуют наследственная предрасположенность, контакт с некоторыми химическими веществами и инфекции. Патогенез склеродермии окончательно не изучен, однако для его объяснения предложено несколько механизмов: 1) повторное повреждение эндотелия приводит к поражению мелких сосудов и развитию синдрома Рейно; 2) активная пролиферация фибробластов приводит к синтезу избыточных количеств коллагена и уплотнению кожи; 3) повышение активности T-хелперов и функциональная недостаточность T-супрессоров способствуют синтезу аутоантител.

**А. Классификация.** В настоящее время существует несколько классификаций склеродермии и склеродермических состояний. Согласно одной из них, выделяют следующие клинические формы заболевания.

**1. Ограниченная склеродермия**

**а. Линейная склеродермия** обычно начинается в детском возрасте. Для нее характерно появление участков утолщенной кожи в виде длинных полос на руках и ногах или на коже лба и волосистой части головы («сабельный удар»). При гистологическом исследовании пораженных участков кожи обнаруживают фиброз и лимфоцитарную инфильтрацию дермы. При лабораторном исследовании могут выявляться признаки, характерные для системной склеродермии. Поражение может приводить к контрактурам, которые иногда требуют хирургического лечения. Прогноз в основном благоприятный, в большинстве случаев заболевание заканчивается самостоятельно, лишь у незначительной части больных (менее 5%) развивается системная склеродермия.

**б. Бляшечная склеродермия.** При этой форме склеродермии на коже появляются желтоватые или восковидные пятна или бляшки, окруженные розовым или лиловым ободком, которые со временем уплотняются. Лимфоцитарная инфильтрация в пораженных участках кожи при бляшечной склеродермии выражена больше, чем при других формах заболевания. При обострениях назначают [пеницилламин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0692.htm) (см. [гл. 15, п. III.Г.3.д](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#III.Г.3.д.)). Бляшечная склеродермия редко прогрессирует и обычно заканчивается самостоятельно.

**2. Системная склеродермия.** Критерии системной склеродермии, принятые Американской ревматологической ассоциацией, приведены в [табл. 15.10](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.10).

**а. CREST-синдром.** Термин представляет собой аббревиатуру, составленную из первых букв следующих слов: **C**alcinosis — обызвествление, **R**aynaud's phenomenon — синдром Рейно, **E**sophageal dysmotility — нарушение моторики пищевода, **S**clerodactyly — склеродактилия, **T**eleangiectasia — телеангиэктазия. Для CREST-синдрома характерно достаточно благоприятное течение. В редких случаях наблюдается тяжелый синдром Рейно и выраженная дисфагия.

**б.** Собственно системная склеродермия — самая тяжелая форма склеродермии, протекает с поражением внутренних органов, в течение 10 лет умирает более половины больных.

**3. Диффузный эозинофильный фасциит** обычно развивается подостро. Заболеванию часто предшествует физическая нагрузка. Характерны болезненность, припухлость и уплотнение кожи кистей, предплечий, стоп и голеней. Уплотнение и рубцовые изменения подкожной клетчатки приводят к контрактурам и синдрому запястного канала. Иногда поражаются туловище и лицо. Для диффузного эозинофильного фасциита, в отличие от системной склеродермии, синдром Рейно нехарактерен. При гистологическом исследовании в коже, фасциях и мышцах выявляются клеточная инфильтрация и фиброз, в воспалительном инфильтрате много эозинофилов. При исследовании крови обнаруживают эозинофилию и гипергаммаглобулинемию. Обычно через несколько месяцев или лет заболевание заканчивается самостоятельно. Применение кортикостероидов в умеренных дозах ([преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm), 10—20 мг/сут внутрь, или другие кортикостероиды в эквивалентных дозах) позволяет уменьшить выраженность симптомов. Некоторые авторы к диффузному эозинофильному фасцииту относят синдром эозинофилии—миалгии (см. [гл. 8, п. III.А.5](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/8.htm#III.А.5.)), который возникает после приема [триптофана](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0904.htm), содержащего токсичные примеси, а также заболевание, подобное системной склеродермии, которое возникает при употреблении плохо очищенного рапсового масла (его вспышка была зарегистрирована в начале 80-х гг. в Испании).

**4. Склеродермические состояния, вызванные лекарственными средствами и химическими веществами.** Поражение кожи и подкожной клетчатки, аналогичное склеродермии, наблюдается при: 1) применении [блеомицина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0120.htm), 2) трансплантации костного мозга; 3) протезировании молочной железы силиконовыми протезами, 4) контакте с профессиональными вредностями (поливинилхлоридом, трихлорэтиленом и другими веществами). Стандартные схемы лечения склеродермии при склеродермических состояниях не всегда эффективны.

**Б. Клиническая картина системной склеродермии**

**1. Синдром Рейно** часто бывает первым проявлением системной склеродермии. Больные с этим синдромом должны регулярно обследоваться для раннего выявления других симптомов системной склеродермии.

**2.** Артрит, артралгия, ограничение подвижности пальцев наблюдаются у трети больных. Это может быть причиной ошибочного диагноза ревматоидного артрита. У некоторых больных основным проявлением заболевания бывает мышечная слабость.

**3. Поражение кожи** относится к типичным проявлениям склеродермии и склеродермических состояний и имеет важное диагностическое значение. Изменения кожи начинаются с отека и уплотнения, при надавливании на кожу не остаются углубления. Впоследствии развивается атрофия, иногда с обызвествлением подкожной клетчатки. Сначала поражается кожа пальцев. Если заболевание прогрессирует, в патологический процесс вовлекается кожа кистей, предплечий, лица, верхней части туловища, реже — ног. Описаны случаи генерализованного поражения кожи. В коже накапливается коллаген III типа.

**4. Поражение пищевода** при системной склеродермии встречается чаще, чем поражение других внутренних органов, и может быть изолированным. Основное проявление этого состояния — дисфагия. Нарушение моторики пищевода при рентгеноконтрастном исследовании выявляют у 90% больных. Среди осложнений этого состояния следует отметить рефлюкс-эзофагит и стриктуры пищевода. У 80% больных поражается нижняя треть пищевода.

**5. Поражение легких.** Первый симптом поражения легких при системной склеродермии — одышка при физической нагрузке. Затем присоединяются длительный кашель и боль в боку, обусловленная плевритом. При рентгенографии грудной клетки в нижних отделах легких выявляется пневмосклероз. При исследовании функции внешнего дыхания на ранних стадиях заболевания отмечается уменьшение диффузионной способности легких, а затем — снижение податливости легких и рестриктивные (реже — обструктивные) изменения, которые проявляются увеличением остаточного объема и снижением ЖЕЛ.

**6. Поражение сердечно-сосудистой системы** проявляется легочной гипертензией, аритмиями (вследствие нарушений проводимости), реже — перикардитом.

**7. Поражение ЖКТ.** Характерны утолщение слизистой и нарушение моторики, которые могут захватывать весь ЖКТ и приводить к избыточному росту бактерий, синдрому нарушенного всасывания, В12- и фолиеводефицитной анемии, кишечной непроходимости. При ирригоскопии иногда определяются дивертикулы толстой кишки с широким устьем. Часто отмечаются метеоризм, схваткообразная боль в животе, понос или запор.

**8. Поражение почек** — одно из самых серьезных осложнений системной склеродермии, которое в отсутствие лечения приводит к смерти. Пролиферация интимы мелких артерий приводит к гиперпродукции ренина (вследствие ишемии почек) и развитию злокачественной артериальной гипертонии. При гистологическом исследовании выявляются воспаление и фибриноидный некроз клубочков. Поражение почек может привести к ОПН. При этом показаны ингибиторы АПФ. Кортикостероиды, как правило, малоэффективны.

**9. Анемия** может быть вызвана следующими причинами: 1) уменьшением количества потребляемой пищи; 2) синдромом нарушенного всасывания, 3) желудочно-кишечным кровотечением; 4) дефицитом витамина B12; 5) хроническим воспалением; 6) аутоиммунным гемолизом и микроангиопатией.

**В. Лабораторные исследования.** Лабораторные исследования при склеродермии обычно малоинформативны. СОЭ, как правило, в норме или чуть повышена, нередко отмечается гипергаммаглобулинемия. Активность КФК в норме. У 30% больных выявляется ревматоидный фактор, у 40% методом иммунофлюоресценции обнаруживаются антинуклеарные антитела (характерен пятнистый или нуклеолярный тип окрашивания, [гл. 15, пп. II.Г.2.в.1.в—г](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Г.2.в.1)в))). При системной склеродермии часто выявляются антитела к антигенам Pm-1 и Scl-70, при CREST-синдроме — антицентромерные антитела в умеренном и высоком титре.

**Г. Лечение.** В настоящее время нет лекарственных средств, способных остановить прогрессирование системной склеродермии. Чтобы уменьшить неудобства, связанные с поражением кожи, ее смазывают увлажняющими кремами и мазями, предохраняют от механического и термического повреждений. Лечение [пеницилламином](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0692.htm) (см. [гл. 15, п. III.Г.3.д](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#III.Г.3.д.)) в течение 1—2 лет снижает выраженность кожных проявлений, иногда — уменьшает тяжесть поражения внутренних органов. Применяются [циклоспорин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1041.htm) и фотоферез, однако их эффективность при системной склеродермии изучена недостаточно. При нарушении моторики пищевода и рефлюкс-эзофагите назначают [омепразол](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0670.htm) и [цизаприд](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1037.htm), при синдроме Рейно — антагонисты кальция ([нифедипин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0642.htm), [никардипин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0630.htm)) и [нитроглицериновую мазь](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0639.htm). Могут быть эффективны и другие вазодилататоры. Сердечную и дыхательную недостаточность лечат стандартными методами. Кортикостероиды при системной склеродермии неэффективны, за исключением тех случаев, когда заболевание сопровождается тяжелым артритом. Применение ингибиторов АПФ позволило значительно увеличить продолжительность жизни больных системной склеродермией с поражением почек и злокачественной артериальной гипертонией.

**IX. Синдром Шегрена**

**А. Клиническая картина.** Синдром Шегрена — это сочетание сухого кератоконъюнктивита и ксеростомии (сухость во рту) с симптомами ревматоидного артрита или других аутоиммунных заболеваний. Сухость слизистых обусловлена лимфоцитарной инфильтрацией слезных, слюнных и других экзокринных желез по ходу ЖКТ и дыхательных путей. У половины больных отмечаются утренняя скованность, артралгия и артрит. Если проявления заболевания не удовлетворяют критериям ревматоидного артрита, СКВ, системной склеродермии или системных васкулитов, ставят диагноз первичного синдрома Шегрена. У 20—25% больных заболевание удовлетворяет критериям перечисленных заболеваний, в этом случае говорят о вторичном синдроме Шегрена.

**Б. Диагностика**

**1.** Диагноз сухого кератоконъюнктивита ставят при снижении секреции слезной жидкости. Для этого используют пробу Ширмера. Она состоит в следующем. В нижний конъюнктивальный мешок помещают полоску фильтровальной бумаги. В норме за 5 мин пропитывается отрезок длиной не менее 15 мм (у людей старше 60 лет — 10 мм), при синдроме Шегрена — не более 5 мм. Эрозию роговицы выявляют при окраске бенгальским розовым. Для больных с синдромом Шегрена характерно снижение количества слюны, затруднение при жевании и глотании сухой пищи.

**2. Лабораторные исследования.** У половины больных синдромом Шегрена повышен уровень IgG в сыворотке. Типично появление криоглобулинов. У 90% больных с артритом обнаруживают ревматоидный фактор, который иногда выявляется до появления артрита. У 70% больных методом иммунофлюоресценции выявляют антинуклеарные антитела (тип окрашивания — диффузный или пятнистый, [гл. 15, п. II.Г.2.в.1](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Г.2.в.1))). Часто определяются антитела к одноцепочечной ДНК. Антитела к антигену Ro/SS-A обнаруживаются у 70%, к La/SS-B — у 40%, к тиреоглобулину — у 35% больных синдромом Шегрена. У некоторых больных титр антинуклеарных антител и ревматоидного фактора бывает очень высоким (намного выше, чем при ревматоидном артрите и СКВ).

**3.** При биопсии нижней губы обнаруживают лимфоцитарную инфильтрацию слюнных желез. Возможно развитие лимфом (обычно B-клеточных или гистиоцитарных) и макроглобулинемии Вальденстрема. В этом случае снижается уровень IgG и титр ревматоидного фактора.

**4.** Сцинтиграфия с технецием и рентгеноконтрастное исследование околоушных желез выявляют очаговый захват радиофармпрепарата и увеличение протоков желез.

**В. Лечение.** При сухости глаз закапывают 0,5% раствор [метилцеллюлозы](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0555.htm) (обычно 5 раз в сутки), при сухости во рту рекомендуют запивать пищу водой. При выраженной сухости ротоглотки используют пластиковую бутылку-пульверизатор с 1% водным раствором [глицерина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0213.htm). Неприятные ощущения, связанные с сухостью слизистых, можно уменьшить, увлажняя воздух в помещении. Поскольку при синдроме Шегрена повышен риск кариеса, необходим тщательный уход за зубами. Фонд помощи больным синдромом Шегрена публикует списки безрецептурных средств, стимулирующих секреторную активность слизистых и увлажняющих глаза. При язвах конъюнктивы и роговицы применяют [борную мазь](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1141.htm), на пораженный глаз накладывают повязку. С симптоматической целью применяется [пилокарпин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0709.htm), 5 мг внутрь 3 раза в сутки. При обострении показаны кортикостероиды для местного применения, однако их частое использование повышает риск грибковых и бактериальных инфекций. По предварительным данным, при синдроме Шегрена эффективно лечение [гидроксихлорохином](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm) в течение 1—3 лет. Кортикостероиды и [циклофосфамид](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1042.htm) для приема внутрь назначают только при выявлении злокачественного новообразования. В этом случае дополнительно назначают другие цитостатики и проводят лучевую терапию.

**X. Серонегативные спондилоартропатии** — группа заболеваний, к общим проявлениям которых относятся сакроилеит и артрит в отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке. При этих заболеваниях часто наблюдаются: 1) костные разрастания в местах прикрепления связок и сухожилий; 2) поражение глаз и кишечника; 3) пневмосклероз. Встречаются семейные случаи серонегативных спондилоартропатий, многие больные — носители антигена HLA-B27. Возможно, именно этот антиген каким-то образом вызывает активацию T-лимфоцитов и развитие аутоиммунных реакций. Патологический иммунный ответ на собственные антигены, по всей видимости, и приводит к артриту.

**А. Анкилозирующий спондилит** — это заболевание, для которого характерно поражение межпозвоночных дисков и связок. Поражаются преимущественно крестцово-подвздошные суставы, поясничный, шейный и грудной отделы позвоночника, периферические суставы вовлекаются реже.

**1. Эпидемиология.** Распространенность анкилозирующего спондилита среди взрослых мужчин — 6:1000. Женщины составляют лишь 16% больных. В целом анкилозирующий спондилит встречается в 10 раз реже, чем ревматоидный артрит. У молодых мужчин эти заболевания встречаются одинаково часто.

**2. Клиническая картина.** В начале заболевания типичны боль и скованность в пояснице, которые не проходят после отдыха. Примерно через 3 мес появляются характерные физикальные и рентгенологические признаки заболевания, которые позволяют поставить диагноз. У женщин все проявления заболевания менее выражены.

**а. Сакроилеит** — самое раннее проявление анкилозирующего спондилита: рентгенологически он выявляется до поражения позвоночника. У 80% больных сакроилеит начинается незаметно, у 20% — с резкой боли в ягодицах и бедрах, усиливающейся при кашле. Характерно напряжение длинных мышц спины, ноющая боль и скованность в спине. У части больных медленно нарастает ограничение движений, а боль может вовсе отсутствовать.

**б. Периферический артрит** развивается у 25% больных, обычно уже после поражения позвоночника. В патологический процесс чаще вовлекаются плечевые и тазобедренные суставы, лобковый симфиз и синхондроз рукоятки грудины. Поражение мелких (межфаланговых и плюснефаланговых) суставов незначительно.

**в. Поражение сердечно-сосудистой системы** отлично от такового при ревматоидном артрите. У некоторых больных развивается аортит (обычно поражается восходящая аорта). Возможен склероз межжелудочковой перегородки и створок митрального клапана. Разрастания соединительной ткани в области АВ-узла приводят к нарушению проводимости и аритмиям. На ЭКГ регистрируется удлинение интервала PQ. На поздней стадии заболевания может возникнуть аортальная недостаточность и гипертрофия левого желудочка, иногда наблюдается перикардит. В целом поражение сердца возникает лишь у 5% больных анкилозирующим спондилитом. Если длительность заболевания составляет более 30 лет, сердечно-сосудистые осложнения наблюдаются чаще, может потребоваться протезирование аортального клапана.

**г. Передний увеит** с синехиями и **катаракта** — самые частые внесуставные проявления анкилозирующего спондилита. Они развиваются у 25% больных.

**д. Поражение легких** проявляется обычно незначительным пневмосклерозом в области верхушек легких. Диффузионная способность легких обычно в норме, а податливость легких снижена вследствие поражения реберно-позвоночных сочленений. На фоне пневмосклероза может возникнуть аспергиллез.

**е. Амилоидоз почек** относится к редким осложнениям анкилозирующего спондилита.

**3. Лабораторные исследования**

**а.** Определение СОЭ при анкилозирующем спондилите менее информативно, чем при ревматоидном артрите. Иногда обнаруживается умеренная анемия. Аутоантитела при анкилозирующем спондилите не выявляются.

**б.** Антиген HLA-B27 определяют при дифференциальной диагностике редких форм анкилозирующего спондилита, протекающего с преимущественным поражением периферических суставов, с гонококковым и ревматоидным артритом. Среди белых, больных анкилозирующим спондилитом, антиген HLA-B27 выявляется в 88% случаев, тогда как среди белых, не страдающих этим заболеванием, — лишь в 8%.

**4. Рентгенография суставов.** Для ранней стадии анкилозирующего спондилита характерны размытость контуров крестцово-подвздошных суставов, склероз и эрозии подхрящевого слоя кости. Разрастание грануляционной ткани в синовиальных оболочках, телах позвонков и передней продольной связке приводит сначала к фиброзному, а затем и к костному анкилозу. Из-за фиброза передней продольной связки передняя поверхность тел позвонков на рентгенограммах в боковой проекции выглядит уплощенной. Позднее по краям фиброзных колец формируются костные выросты — синдесмофиты, образующие мостики между телами соседних позвонков, при этом позвоночник приобретает вид бамбуковой палки. У некоторых больных поражаются межпозвоночные диски с деструкцией тел прилежащих позвонков, рентгенологическая картина при этом напоминает остеомиелит или туберкулез позвоночника.

**5. Лечение и прогноз**

**а. Медикаментозное лечение.** При легкой форме заболевания применяют НПВС (см. [гл. 15, п. III.Г.2](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#III.Г.2.)). В тяжелых случаях наиболее эффективен [индометацин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0344.htm). При непереносимости [индометацина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0344.htm) назначают [сулиндак](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0813.htm), [толметин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0884.htm) и другие НПВС (см. [табл. 15.7](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.7)). Кортикостероиды при анкилозирующем спондилите не применяют. При неэффективности НПВС назначают [сульфасалазин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0820.htm) или [метотрексат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm), изредка — [хлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0996.htm), [гидроксихлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm) или препараты золота.

**б. Лечебная гимнастика.** Активное участие больного в лечении позволяет сохранить функцию позвоночника. Ежедневные физические упражнения направлены на поддержание осанки и сохранение функций позвоночника. Полезны дыхательные упражнения и гимнастика в бассейне Хаббарда.

**в. Облучение позвоночника** сейчас не применяют, поскольку оно повышает риск гемобластозов. Однако показано, что облучение протезированного тазобедренного сустава в дозе 10 Гр препятствует разрастанию костной ткани вокруг протеза, что способствует более длительному сохранению его функции. С этой же целью применяют НПВС.

**Б. Синдром Рейтера** — заболевание, в типичных случаях проявляющееся триадой: артрит, конъюнктивит и неспецифический уретрит. В отсутствие одного из компонентов триады говорят о неполной форме синдрома Рейтера.

**1. Эпидемиология.** Синдромом Рейтера болеют преимущественно молодые мужчины. У женщин, страдающих этим заболеванием, почти в 100% случаев выявляется ген HLA-B27. Синдром Рейтера впервые был описан как осложнение кишечной инфекции. В настоящее время известно, что его причиной может быть инфекция, вызванная Yersinia spp., Salmonella spp., Shigella spp., Chlamydia spp. Однако в большинстве случаев связь между синдромом Рейтера и инфекцией установить не удается.

**2. Клиническая картина**

**а. Уретрит** обычно бывает первым проявлением заболевания и возникает за одну или несколько недель до появления других симптомов. Характерны слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, часто развивается простатит, изредка — геморрагический цистит. В посевах мочи бактерии не выявляются, у 20—40% больных в сыворотке обнаруживаются антитела к Chlamydia spp.

**б.** Конъюнктивит и передний увеит обычно двусторонние (в отличие от одностороннего переднего увеита при анкилозирующем спондилите). Передний увеит развивается у 10% впервые заболевших. В последующем, при появлении артрита, он наблюдается уже у 20—25% больных. Изредка возникает неврит зрительного нерва.

**в. Артрит** (обычно асимметричный) первоначально развивается в тех суставах, на которые приходится максимальная нагрузка. Он может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев. Тяжесть поражения суставов может быть разной — от незначительной до выраженной деструкции. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются мелкие суставы стопы, голеностопные и коленные суставы, а также позвоночник. Почти все больные с артритом являются носителями антигена HLA-B27. Более чем у половины больных синдром Рейтера протекает с ремиссиями и обострениями. Стойкое поражение суставов обычно развивается после нескольких тяжелых обострений. У 20—25% больных артрит протекает без ремиссий.

**г.** При рентгенографии у трети больных обнаруживают асимметричный сакроилеит, не отличающийся от сакроилеита при анкилозирующем спондилите. Асимметричный артрит мелких суставов, прежде всего стопы, более характерен для синдрома Рейтера, чем для анкилозирующего спондилита. Характерны эрозии суставных поверхностей (развиваются не ранее чем через 2 мес после появления артрита и подобны таковым при ревматоидном артрите), утолщение надкостницы в области пяточной, плюсневых костей и коленных суставов.

**д. Поражение кожи и слизистых** — цирцинарный баланит и бленнорейная кератодермия. Последняя проявляется гиперкератозом кожи подошв, ладоней, больших пальцев стоп и кожи вокруг ногтей. Дифференциальную диагностику проводят с ладонно-подошвенным пустулезным псориазом.

**3. Лабораторные исследования.** При исследовании мочи выявляется лейкоцитурия, бактериурия отсутствует, при исследовании крови — повышение СОЭ и лейкоцитоз. Синовиальная жидкость может быть как прозрачной, так и гнойной. Большинство больных с синдромом Рейтера, протекающим с поражением позвоночника, — носители антигена HLA-B27.

**4. Лечение.** В первую очередь назначают НПВС (см. [гл. 15, п. III.Г.2](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#III.Г.2.)). У некоторых больных, особенно при поражении позвоночника, наиболее эффективен [индометацин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0344.htm) (см. [табл. 15.7](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/TBL/T15.htm#T15.7)). Если НПВС неэффективны, назначают [сульфасалазин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0820.htm), при необходимости — [хлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0996.htm), [гидроксихлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm) или [метотрексат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm).

**В. Псориатический артрит**

**1. Клиническая картина.** Псориатический артрит развивается у 5—7% больных псориазом. В отсутствие кожных проявлений псориаза диагностировать псориатический артрит очень трудно.

**а.** Примерно у 50% больных псориатический артрит протекает с поражением мелких суставов. При этом заболевании, в отличие от ревматоидного артрита, наблюдается раннее и более тяжелое поражение межфаланговых суставов, которое предшествует поражению пястно-фаланговых суставов. Типично поражение ногтей в виде точечных углублений (симптом наперстка). Псориатический артрит сопровождается обширными эрозиями суставных поверхностей, костные разрастания более выражены, чем при ревматоидном артрите. У части больных поражение суставов сходно с таковым при ревматоидном артрите, у других отмечается преимущественное поражение позвоночника. Деформации суставов при псориатическом артрите редки.

**б.** Псориатический артрит обычно протекает в виде моноартрита или асимметричного олигоартрита. При рентгенографии выявляют оссификацию передней продольной связки позвоночника в виде полоски. Для псориатического артрита, в отличие от синдрома Рейтера, характерно раннее и более тяжелое поражение верхних конечностей, чем нижних. Возможна аортальная недостаточность.

**2. Лабораторные исследования.** Аутоантитела при псориатическом артрите отсутствуют. У части больных, особенно с поражением позвоночника, имеется антиген HLA-B27.

**3. Лечение** при псориатическом артрите такое же, как при анкилозирующем спондилите и синдроме Рейтера. Эффективность препаратов золота не доказана — даже если заболевание похоже на ревматоидный артрит. Есть сообщения о том, что при псориатическом артрите препараты золота часто вызывают токсидермию. [Хлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0996.htm) и [гидроксихлорохин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0200.htm) применяются редко, так как они могут вызвать обострение кожных проявлений псориаза. При неэффективности других лекарственных средств назначают [метотрексат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm). [Сульфасалазин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0820.htm) эффективен при артрите, но не уменьшает кожные проявления псориаза.

**Г. Артриты при хронических воспалительных заболеваниях кишечника**

**1. Эпидемиология.** При болезни Крона поражение периферических суставов развивается у 20%, а при неспецифическом язвенном колите — у 12% больных. Кроме того, артрит отмечается у 30% больных, перенесших операцию наложения анастомоза между тощей и подвздошной кишкой (эта операция применялась в 70-е гг. для лечения ожирения). У мужчин и женщин поражение периферических суставов при этих заболеваниях наблюдается с одинаковой частотой. Артрит обычно начинается в возрасте 20—40 лет. Сакроилеит при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите в 2 раза чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин (для сравнения: анкилозирующий спондилит у мужчин встречается в 9 раз чаще, чем у женщин).

**2. Клиническая картина.** Артрит обычно начинается внезапно, с асимметричного поражения 1—3 суставов и нередко носит мигрирующий характер. Типично вовлечение коленных и голеностопных суставов. У 10% больных артрит предшествует симптомам поражения ЖКТ. У носителей антигена HLA-B27 заболевание чаще протекает по типу анкилозирующего спондилита. Обострение обычно длится около 2 мес, реже — более года, при этом тяжесть артрита обычно служит показателем активности основного заболевания. У 25% больных со спондилитом он предшествует поражению ЖКТ, а интенсивность боли в спине часто не соответствует активности основного заболевания. При артрите отмечаются припухлость и гиперемия околосуставных тканей, выпот в полость сустава. При хронических воспалительных заболеваниях кишечника, сопровождающихся увеитом, рецидивирующими язвами слизистой рта, псевдополипозом кишечника и поражением перианальной области, артрит наблюдается в 3—4 раза чаще, чем в их отсутствие. У больных с анастомозом между тощей и подвздошной кишкой наблюдается симметричный полиартрит.

**3. Лабораторные и инструментальные исследования.** При исследовании крови обнаруживаются повышение СОЭ, анемия и лейкоцитоз, антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор отсутствуют. При рентгенографии иногда выявляют эрозии суставных поверхностей и периостит, значительные деформации суставов нехарактерны. В сыворотке больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона присутствуют антитела к эпителию толстой кишки, однако неизвестно, образуются ли эти антитела в ответ на повреждение слизистой или появляются до него, как при аутоиммунных заболеваниях. Иногда выявляются цитотоксические T-лимфоциты, направленные против эпителия слизистой толстой кишки, часто обнаруживаются антитела к цитоплазме нейтрофилов (см. [гл. 15, п. II.Д.6.в.1](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Д.6.в.1))). У больных с анастомозом между тощей и подвздошной кишкой нередко определяются иммунные комплексы со свойствами криоглобулинов, содержащие антигены бактерий кишечника. Около 55% больных, у которых заболевание протекает по типу анкилозирующего спондилита, являются носителями антигена HLA-B27. У больных с артритом периферических суставов частота выявления этого антигена не отличается от таковой среди населения в целом (8%).

**4. Лечение.** Лечение хронических воспалительных заболеваний кишечника с помощью [сульфасалазина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0820.htm), кортикостероидов и хирургического вмешательства благоприятно влияет на течение артрита, поэтому выбор метода лечения зависит от поражения кишечника, а не суставов. При артрите применяют НПВС и физиотерапию (см. [гл. 15, пп. III.Г.1](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#III.Г.1.), [III.Г.2](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#III.Г.2.) и [III.Г.5](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#III.Г.5.)). При спондилите лечение такое же, как при анкилозирующем спондилите (см. [гл. 15, п. X.А.5](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#X.А.5.)). При артритах у больных, перенесших наложение анастомоза между тощей и подвздошной кишкой, эффективны антимикробные средства, особенно [тетрациклин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0857.htm) и [метронидазол](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0572.htm).

**Д. Недифференцированные спондилоартропатии.** При наличии симптомов спондилоартропатий, которые в совокупности не удовлетворяют критериям ни одного из заболеваний, относящихся к этой группе, ставят диагноз недифференцированной спондилоартропатии. Особенно часто это заболевание наблюдается у женщин — носительниц антигена HLA-B27. Эффективны НПВС, изредка приходится назначать [сульфасалазин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0820.htm) или [метотрексат](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0571.htm).

**XI. Системные васкулиты** — это заболевания, которые характеризуются хроническим воспалением и деструкцией стенок кровеносных сосудов. Дифференциальная диагностика всех системных васкулитов, о которых идет речь в этом разделе, основывается главным образом на данных гистологического исследования. Обычно эти заболевания классифицируют по калибру пораженных сосудов.

**А. Васкулиты с преимущественным поражением крупных сосудов**

**1. Аортоартериит (болезнь Такаясу)**

**а. Эпидемиология.** Это редкое заболевание может начаться как в детском, так и в зрелом возрасте (обычно в 9—45 лет). Большая часть больных (85%) — женщины, болезнь чаще встречается среди азиатов.

**б. Патологическая анатомия.** Поражаются аорта и отходящие от нее артерии эластического типа. Сначала разрушается наружная эластическая мембрана, затем происходит некроз медии с тромбозами и рубцеванием, которое приводит к стенозам и аневризмам. Этому способствуют также поражение vasa vasorum и инфаркты сосудистой стенки. У 58% больных патологический процесс распространяется на дугу аорты и ее ветви, у 12% поражаются преимущественно брюшная аорта, почечные и брыжеечные артерии, у остальных 30% — все перечисленные сосуды.

**в. Клиническая картина**

**1)** Характерно постепенное развитие заболевания. На ранних стадиях пульс сохранен, ведущие симптомы — одышка, тахикардия и кашель — могут приводить к ошибочному диагнозу гриппа или хронической инфекции верхних дыхательных путей. Реже эта стадия протекает по типу острого артериита, характеризующегося болезненностью при пальпации артерий.

**2)** Иногда болезнь начинается подостро и сопровождается лихорадкой, потливостью и тошнотой, болезненность при пальпации артерий выражена слабо или отсутствует. Возможны обострения, приводящие к быстрому прогрессированию заболевания.

**3)** На поздних стадиях заболевания появляется ишемическая боль жевательных мышц по типу «перемежающейся хромоты», атрофия мышц рук и жевательных мышц, выпадение волос, язвы слизистой носа и рта, обмороки. В среднем через 5 лет прогрессирование приостанавливается, но в стенках артерий сохраняются рубцовые изменения, при аускультации сосудов выслушивается шум.

**г. Лабораторные исследования.** Специфические лабораторные признаки отсутствуют, при обострении повышается СОЭ. Диагноз ставят по данным физикального исследования, артериографии, иногда — магнитно-резонансной ангиографии. Биопсию не производят, поскольку поражаются крупные артерии.

**д. Лечение.** Эффективность лечения кортикостероидами тем выше, чем выраженнее воспаление, поэтому их лучше назначать при обострении заболевания. У некоторых больных эффективны иммунодепрессанты. Летальность аортоартериита довольно низкая: 10% больных умирают вследствие цереброваскулярных осложнений.

**2. Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия**

**а. Эпидемиология.** Заболевают обычно лица старше 50 лет (чаще 70—80 лет). Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Ревматическая полимиалгия встречается в 3—4 раза чаще, чем гигантоклеточный артериит.

**б. Патологическая анатомия**. При гигантоклеточном артериите поражаются в основном крупные и средние артерии эластического и смешанного типов. Чаще всего это ветви сонной артерии (в том числе височные и глазные артерии), реже — брыжеечные и почечные артерии. Воспаление начинается в адвентиции, затем распространяется на все оболочки сосудистой стенки, отек которой приводит к сегментарному сужению просвета и окклюзии артерии без тромбозов и аневризм. В клеточном инфильтрате выявляются гигантские клетки, однако для постановки диагноза этот признак необязателен (см. [гл. 15, п. XI.А.2.г](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#XI.А.2.г.)). Область сужения постепенно рубцуется. При ревматической полимиалгии сосуды обычно не изменены, у 20% больных наблюдаются артриты суставов кисти, лучезапястных и плечевых суставов.

**в. Клиническая картина.** Для гигантоклеточного артериита характерны припухлость, покраснение и болезненность при пальпации по ходу височной артерии, сосудистые шумы при аускультации сосудов головы и шеи, снижение кровотока по височной артерии. Другие типичные симптомы — ишемическая боль жевательных мышц по типу «перемежающейся хромоты», атрофия височных мышц и мышц языка, продолжительная односторонняя головная боль. У 20% больных гигантоклеточным артериитом отмечается преходящая нечеткость зрения, диплопия и боль в глазу. В отсутствие лечения у 10% больных внезапно развивается необратимая слепота. Гигантоклеточный артериит может начаться с симптомов, характерных для ревматической полимиалгии: лихорадка, недомогание, боль в мышцах плечевого и тазового поясов. У некоторых больных гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия наблюдаются одновременно. У больных старше 60 лет клиническая картина ревматической полимиалгии сходна с клинической картиной серонегативного ревматоидного артрита, СКВ, начавшейся в пожилом возрасте, и первичного синдрома Шегрена, что затрудняет диагностику.

**г. Лабораторные исследования.** Характерно значительное (более 100 мм/ч) повышение СОЭ. И для гигантоклеточного артериита, и для ревматической полимиалгии типична нормохромная нормоцитарная анемия. Уровень иммуноглобулинов в норме, иммунные комплексы отсутствуют. При гигантоклеточном артериите повышен пролиферативный ответ лимфоцитов на антигены сосудистой стенки (например, эластин) и скелетных мышц. При биопсии височной артерии обнаруживается сегментарный гранулематозный артериит, в клеточном инфильтрате часто присутствуют гигантские клетки, участки воспаления перемежаются с неизмененными участками сосудистой стенки. Обычно производят биопсию утолщенного участка артерии. Если таковой отсутствует, резецируют участок артерии длиной 4 см. При наличии клинических проявлений гигантоклеточного артериита и отрицательных результатах гистологического исследования производят двустороннюю биопсию височных артерий.

**д. Лечение**

**1)** Из-за высокого риска слепоты при гигантоклеточном артериите как можно раньше назначают кортикостероиды в высоких дозах. Больным с типичной клинической картиной гигантоклеточного артериита и высокой СОЭ обязательно производят биопсию височной артерии. При подтверждении диагноза назначают [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm), 60 мг/сут внутрь, до исчезновения симптомов, после чего дозу постепенно снижают (см. [гл. 15, п. III.Г.4.а.3](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#III.Г.4.а.3))) до 10 мг/сут, а при обострении увеличивают не менее чем до 10 мг/сут. Поскольку вероятность обострения высока, больной должен применять кортикостероиды по крайней мере в течение 2 лет. Прием [преднизона](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm) в высоких дозах в течение 1 нед перед проведением биопсии не влияет на результат исследования. При односторонней потере зрения кортикостероиды назначают немедленно для сохранения другого глаза. При двусторонней слепоте они применяются только при обострениях заболевания.

**2)** При ревматической полимиалгии в отсутствие гигантоклеточного артериита применяют кортикостероиды в низких дозах: [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm), 10 мг/сут, изредка 20 мг/сут внутрь. При изолированной ревматической полимиалгии необходимо постоянное наблюдение за больным, поскольку в дальнейшем у него может развиться гигантоклеточный артериит. Тяжелые нарушения зрения развиваются менее чем у 5% больных с изолированной ревматической полимиалгией. Средняя продолжительность лечения кортикостероидами при ревматической полимиалгии — 8 мес, иногда требуется более длительный курс лечения (до 2 лет).

**Б. Васкулиты с преимущественным поражением мелких и средних сосудов**

**1. Узелковый периартериит**

**а. Эпидемиология.** Узелковый периартериит может начаться в любом возрасте, чаще — в 20—50 лет. Распространенность узелкового периартериита невелика. Около 70% больных — мужчины.

**б. Патологическая анатомия.** Фибриноидный некроз сначала захватывает медию, а затем распространяется очагами на все слои сосудистой стенки. Затем появляются клеточные инфильтраты, в которых преобладают нейтрофилы. В итоге патологические изменения сосудов приводят к образованию стенозов и аневризм. При гистологическом исследовании одновременно могут выявляться фибриноидный некроз, клеточная инфильтрация, стенозы и аневризмы. Чаще всего поражаются почки и сердце, реже периферическая нервная система, ЖКТ, кожа, ЦНС, печень, селезенка, яички, надпочечники и легкие.

**в. Клиническая картина.** Заболевание обычно начинается с общих симптомов — лихорадки, утомляемости, похудания. Поражение сердца может проявляться стенокардией и инфарктом миокарда. При поражении почек наблюдаются протеинурия и гематурия, в последующем может развиваться ХПН и артериальная гипертония. Поражение ЖКТ проявляется болью в животе, кровотечением, инфарктом кишечника. Часто наблюдаются миалгия, атрофия мышц, поражение ЦНС, множественная мононейропатия и артрит. Узелковый периартериит у детей характеризуется следующими особенностями: ЦНС обычно не поражается, в патологический процесс редко вовлекаются сосуды кожи, мышц и почек, обычно поражаются коронарные артерии с развитием инфаркта миокарда.

**г. Лабораторные исследования.** Лабораторная диагностика основана на данных гистологического исследования. В стенках сосудов обнаруживаются иммунные комплексы, содержащие HBsAg, антитела к нему и C3. Характерный ангиографический признак заболевания — аневризмы сосудов среднего калибра. При исследовании крови определяются повышение СОЭ и анемия. У 20—40% взрослых больных находят HBsAg, однако этиологическая роль вируса гепатита B в развитии заболевания не доказана. У 70% больных обнаруживаются антитела к цитоплазме нейтрофилов, титр которых, как правило, не зависит от тяжести заболевания (см. [гл. 15, п. II.Д.6.в.1](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Д.6.в.1))).

**д. Лечение** часто бывает неэффективным. Однако раннее назначение [преднизона](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm) в дозе не менее 60 мг/сут внутрь обычно уменьшает выраженность симптомов. Добавление [циклофосфамида](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1042.htm) снижает летальность заболевания. Пятилетняя выживаемость при узелковом периартериите составляет 50%, большинство больных умирают в течение 1-го года болезни. В отсутствие поражения почек прогноз более благоприятный. У детей эффективен [нормальный иммуноглобулин для в/в введения](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0337.htm).

**2. Синдром Черджа—Строс**

**а. Эпидемиология.** Заболевание с одинаковой частотой встречается у людей разного возраста и пола, чаще — страдающих атопическими заболеваниями.

**б. Патологическая анатомия.** Первыми в патологический процесс вовлекаются артериолы и венулы, затем более крупные сосуды. Калибр пораженных сосудов обычно меньше, чем при узелковом периартериите. При гистологическом исследовании выявляются признаки одной стадии патологического процесса. Воспаление начинается в интиме. Уже на ранних стадиях заболевания выражена эозинофильная инфильтрация. Поражение венул может предшествовать поражению артериол, поражение артериол иногда отсутствует. Патологический процесс захватывает те же органы, что при узелковом периартериите, однако при синдроме Черджа—Строс на первый план выходит поражение легких, иногда патологический процесс вообще не затрагивает другие органы.

**в. Клиническая картина.** Заболевание обычно проявляется кашлем, приступами бронхиальной астмы, эозинофилией, ограниченными затемнениями в легких. Возможны симптомы, характерные для узелкового периартериита. Часто наблюдаются геморрагическая сыпь и крапивница.

**г. Лабораторные исследования.** Характерны высокая СОЭ и эозинофилия. Уровень IgE в сыворотке часто повышен. Биопсия выявляет картину некротического васкулита мелких сосудов с эозинофильными инфильтратами и гранулемами.

**д. Лечение.** Кортикостероиды при синдроме Черджа—Строс более эффективны, чем при узелковом периартериите. Отменяют все препараты, к которым сенсибилизированы больные, однако выявить аллерген часто так и не удается.

**3. Гранулематоз Вегенера**

**а. Эпидемиология.** Болезнь может начаться в любом возрасте, 60% больных — женщины. Согласно данным некоторых авторов, чаще болеют мужчины.

**б. Патологическая анатомия.** Сначала поражаются мелкие артерии, артериолы и венулы. При биопсии выявляется картина некротического гранулематозного васкулита, причем в одном препарате одновременно можно наблюдать несколько стадий патологического процесса (некроз, образование гранулем, склероз). Типично поражение почек, легких и придаточных пазух носа.

**в. Клиническая картина.** Ранние проявления заболевания — лихорадку и синусит — можно спутать с инфекцией верхних дыхательных путей. Через несколько недель или месяцев появляются симптомы поражения легких и почек. Постепенно может присоединиться поражение периферических нервов, ЦНС, суставов, сердца, глаз, среднего уха и кожи. Это наблюдается у 15—50% больных, у остальных в патологический процесс вовлекаются только сосуды органов дыхания, головы и шеи. В последнем случае говорят об ограниченном гранулематозе Вегенера.

**г. Лабораторные исследования.** Отмечаются повышение СОЭ и лейкоцитоз. Уровень IgA в сыворотке может быть повышен, а IgM — снижен. Типична анемия. У половины больных обнаруживают ревматоидный фактор, у некоторых — отложения иммуноглобулинов и C3 в клубочках. Более чем у 20% больных обнаруживаются антинуклеарные антитела, что затрудняет дифференциальную диагностику ранних стадий гранулематоза Вегенера и СКВ. Серологический маркер гранулематоза Вегенера — антитела к протеазе 3 (см. [гл. 15, п. II.Д.6.в.1](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Д.6.в.1))). Они выявляются у 90% больных, ложноположительные реакции редки. Титр этих антител зависит от активности заболевания.

**д. Лечение.** В отсутствие лечения 90% больных умирают в течение первых 2 лет после начала заболевания. Эффективность кортикостероидов низкая. Она значительно возрастает, если кортикостероиды сочетают с [циклофосфамидом](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1042.htm) (см. [гл. 15, п. V.Г.1.б](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#V.Г.1.б.)).

**4. Васкулит при ревматоидном артрите**

**а. Эпидемиология.** Васкулит наблюдается у 5% больных ревматоидным артритом, обычно у тех, которые не менее 10 лет страдают тяжелой серопозитивной формой заболевания. Особенно часто васкулит возникает при **синдроме Фелти,** для которого характерны ревматоидный артрит, спленомегалия и лейкопения.

**б. Патологическая анатомия.** Патологический процесс захватывает капилляры и артериолы. Воспаление, начавшись в адвентиции, приводит к фибриноидному некрозу всей сосудистой стенки. Клеточные инфильтраты, состоящие в основном из лимфоцитов, выявляются преимущественно в сосудах кожи, периферической нервной системы и серозных оболочек.

**в. Клиническая картина.** Типичны 1) геморрагическая сыпь и медленно заживающие язвы нижних конечностей; 2) асимметричная сенсорная и моторная нейропатия, не поддающаяся лечению НПВС; 3) перикардит, который может осложняться гемоперикардом.

**г. Лабораторные исследования.** Лабораторные данные, включая криоглобулинемию и циркулирующие иммунные комплексы, характерны для тяжелого серопозитивного ревматоидного артрита.

**д. Лечение.** Васкулит — одно из немногих показаний к назначению высоких доз кортикостероидов при ревматоидном артрите. Назначают кортикостероиды в/в и [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm), 60 мг/сут внутрь. Изредка применяют только [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm) внутрь. При улучшении дозу кортикостероидов постепенно снижают (см. [гл. 15, п. III.Г.4.а.3](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#III.Г.4.а.3))). В некоторых случаях эффективны иммунодепрессанты.

**5. Болезнь Кавасаки.** Заболевают дети младшего возраста, мальчики болеют в 1,5 раза чаще, чем девочки. Пик заболеваемости приходится на 1-й год жизни. Этиология неизвестна. Возможно, патогенетическое значение имеют антитела к эндотелию.

**а. Клиническая картина.** Заболевание начинается остро с появления следующих симптомов.

**1)** Гектическая лихорадка, длящаяся не менее 5 сут.

**2)** Двусторонний конъюнктивит.

**3)** Поражение губ и слизистой рта — сухость, трещины и выраженная гиперемия губ, гипертрофия сосочков языка (земляничный язык), разлитая гиперемия слизистой ротоглотки.

**4)** Поражение дистальных отделов конечностей — эритема ладоней и подошв, отек кистей и стоп, шелушение кожи, особенно на кончиках пальцев.

**5)** Полиморфная сыпь.

**6)** Острый асептический шейный лимфаденит.

Согласно инструкции Центра по контролю заболеваемости, диагноз болезни Кавасаки ставят при наличии лихорадки в сочетании с любыми четырьмя из перечисленных выше признаков заболевания.

**б. Патологическая анатомия.** У 70% больных имеются физикальные и электрокардиографические признаки поражения сердца. Часто поражаются суставы, почки, ЖКТ и ЦНС. В крупных сосудах образуются аневризмы, чаще всего они выявляются в коронарных артериях.

**в. Летальность** составляет 1—2%, причиной смерти обычно бывает тромбоз коронарных артерий. Смерть может наступить и после выздоровления (спустя несколько недель и даже лет). В 50% случаев она наступает в течение 1-го месяца, в 95% — в течение первых 6 мес после начала заболевания. Риск летального исхода особенно высок у мальчиков младше 1 года. Поскольку сердечно-сосудистые осложнения повышают риск летального исхода, необходимо их раннее выявление и лечение. При подозрении на болезнь Кавасаки для исключения поражения сердца проводят тщательное физикальное и инструментальное (ЭКГ, ЭхоКГ) исследования. При поражении сердца, особенно при наличии ЭхоКГ-признаков поражения коронарных артерий, проводят ангиографию коронарных артерий.

**г. Лабораторные исследования.** Артериит при болезни Кавасаки морфологически не отличается от узелкового периартериита. Поскольку изменения часто ограничены коронарными артериями, биопсия которых невозможна, диагноз болезни Кавасаки основан на данных физикального исследования, ЭКГ, ЭхоКГ и иногда ангиографии.

**д. Лечение.** В острой стадии назначают [аспирин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm), 100 мг/кг/сут внутрь, курс лечения составляет 2 мес. Эффективность этого препарата при болезни Кавасаки индивидуальна. То же касается [гепарина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0184.htm). Иногда эффективны кортикостероиды, однако следует помнить, что они могут усугубить поражение коронарных артерий. Раннее назначение высоких доз [нормального иммуноглобулина для в/в введения](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0337.htm), 400—1000 мг/кг/сут в течение 4 сут, в сочетании с [аспирином](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) уменьшает поражение коронарных артерий и риск летального исхода. За больным наблюдают в течение 6 мес после выздоровления, поскольку в этот период сохраняется опасность тромбоза коронарных артерий. Изменения на ЭКГ, характерные для острой фазы заболевания, впоследствии исчезают.

**6. Болезнь Бехчета**

**а. Клиническая картина**

**1)** Выделяют три классических признака болезни Бехчета.

**а)** Рецидивирующие, четко отграниченные, болезненные язвы слизистой рта.

**б)** Язвы наружных половых органов.

**в)** Передний увеит.

**2)** Возможны также следующие симптомы (следует отметить, что перечисленные симптомы могут появляться как одновременно, так и с интервалом в несколько лет).

**а)** Поражение кожи — узловатая эритема, папулезно-пустулезная сыпь, появление пустул в местах травм.

**б)** Поражение глаз — конъюнктивит, кератит, тромбофлебит сосудов сетчатки, атрофия зрительного нерва.

**в)** Артрит крупных суставов. Характерен выпот в полость сустава и отек околосуставных тканей, деструкция суставных поверхностей и деформация сустава отсутствует. Обычно поражаются коленные суставы. Мелкие суставы кистей и стоп в патологический процесс не вовлекаются.

**г)** Язвы тонкой и толстой кишки.

**д)** Васкулиты, в том числе тромбофлебит подкожных и глубоких вен, тромбозы и аневризмы крупных артерий.

**е)** Поражение ЦНС — менингит, миелит, энцефалопатия.

**ж)** Множественные ограниченные затемнения в легких.

**з)** Лихорадка.

**б. Лабораторные исследования.** Лабораторные признаки такие же, как при других васкулитах. Выявляются повышение СОЭ и уровня C-реактивного белка, анемия, поликлональная гипергаммаглобулинемия, циркулирующие иммунные комплексы. У некоторых больных определяются антитела к клеткам слизистой рта, у 25% — криоглобулины. При обострении в мазках крови обнаруживаются розетки, состоящие из нейтрофилов, окруженных тромбоцитами. Ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела отсутствуют. Специфических лабораторных признаков болезни Бехчета нет, поэтому диагноз ставят на основании результатов длительного клинического наблюдения. При болезни Бехчета часто выявляют антиген HLA-B5.

**в. Лечение.** Если нет поражения внутренних органов, назначают [колхицин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0447.htm). Доза для взрослых и детей старшего возраста — 0,6 мг внутрь 2 раза в сутки. Иногда применяют кортикостероиды коротким курсом. При поражении внутренних органов во время обострения назначают кортикостероиды и иммунодепрессанты. Несмотря на лечение, заболевание часто прогрессирует. Целесообразность переливания крови не доказана. Следует избегать процедур, связанных с травматизацией кожи, в частности инъекций.

**7. Рецидивирующий полихондрит**

**а. Эпидемиология.** Рецидивирующий полихондрит — редкое заболевание, поражающее прежде всего хрящи. Начинается обычно в среднем возрасте, мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

**б. Патологическая анатомия.** Характерна инфильтрация хряща лимфоцитами, макрофагами и фибробластами с последующей деструкцией и замещением соединительной тканью.

**в. Клиническая картина.** Рецидивирующий полихондрит — хроническое заболевание, протекающее с обострениями и ремиссиями. Поражение обычно очаговое, асимметричное. Скорость разрушения хрящей может быть разной. В патологический процесс вовлекаются следующие хрящи (перечислены в порядке убывания частоты поражения): хрящи ушных раковин, носа, суставов, трахеи, гортани, наружного слухового прохода, реберные хрящи. У 50—60% больных наблюдается конъюнктивит, эписклерит и тугоухость, у 25% — вестибулярное головокружение и аортальная недостаточность. С момента постановки диагноза до смерти проходит от 10 мес до 20 лет. Самая частая причина смерти — дыхательная недостаточность вследствие острого сужения просвета трахеи или инфекционных осложнений. В дифференциальной диагностике необходимо учитывать, что поражение хрящей ушных раковин изредка наблюдается при СКВ.

**г. Лабораторные исследования.** Лабораторные признаки неспецифичны: повышаются СОЭ и уровень иммуноглобулинов, отмечается легкая или умеренная анемия. Иногда обнаруживается ревматоидный фактор.

**д. Лечение.** При обострении всем больным назначают [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm), 60 мг/сут внутрь, после стихания обострения дозу снижают до поддерживающей, 10 мг/сут. Некоторым больным [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm) приходится назначать в течение нескольких лет. Единственный эффективный метод лечения при аортальной недостаточности — протезирование аортального клапана.

**В. Васкулиты с преимущественным поражением мелких сосудов**

**1. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха)**

**а. Эпидемиология.** Пик заболеваемости приходится на 3-й год жизни. После 50 лет заболевание начинается крайне редко.

**б. Патологическая анатомия.** Поражаются в основном капилляры. Характерны нейтрофильная инфильтрация, кровоизлияния и тромбозы. Описанные изменения наблюдаются прежде всего в коже, почках, суставах и ЖКТ.

**в. Клиническая картина.** Характерны геморрагическая сыпь, крапивница, лихорадка, артралгия и артрит. Чаще и тяжелее всего поражается кожа нижних конечностей. Часты жалобы на боль в животе. Иногда отмечаются гематурия и протеинурия, у 10% больных развивается артериальная гипертония. Чаще всего обострение бывает единственным в жизни и заболевание проходит бесследно, реже в течение жизни возникают еще 2—3 обострения. Второе обострение возникает, как правило, в течение 2 лет после первого и нередко проявляется только геморрагической сыпью. ХПН наблюдается редко.

**г. Лабораторные исследования.** Несмотря на воспаление, гемолитическая активность комплемента в норме. Уровень IgA в сыворотке повышен, обнаруживаются антинуклеарные антитела в низком титре. При гистологическом исследовании выявляют отложение IgA в коже и почечных клубочках.

**д. Лечение** обычно симптоматическое. При поражении внутренних органов, особенно ЖКТ, могут быть эффективны кортикостероиды.

**2. Эссенциальная смешанная криоглобулинемия**

**а. Патологическая анатомия.** При биопсии кожи обнаруживают лейкокластический васкулит. Методом иммунофлюоресценции в пораженных участках кожи и почках выявляются отложения иммуноглобулинов и комплемента.

**б. Клиническая картина.** Характерны слабость, утомляемость, лихорадка, геморрагическая сыпь, артралгия, поражение ЦНС. По своим проявлениям заболевание часто напоминает геморрагический васкулит и СКВ. У многих больных развивается гломерулонефрит, который может стать причиной ХПН.

**в. Лабораторные исследования.** В крови выявляются смешанные криоглобулины (см. [гл. 15, п. II.Ж](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/bk8/15.htm#II.Ж.)), содержащие моноклональные IgM и поликлональные IgG, причем IgM часто представляют собой ревматоидный фактор. Уровень комплемента в сыворотке может быть снижен. В составе криопреципитатов иногда обнаруживаются антигены вирусов гепатитов B и C, а также антигены Coccidioides immitis. Перечисленные лабораторные признаки, особенно криоглобулинемия, отличают это заболевание от геморрагического васкулита. В отличие от СКВ, при смешанной криоглобулинемии отсутствуют антитела к двухцепочечной ДНК и отложения иммуноглобулинов на границе дермы и эпидермиса.

**г. Лечение.** Обычно эффективны кортикостероиды. При тяжелом поражении почек прогноз наименее благоприятный. При прогрессировании ХПН назначают иммунодепрессанты. У некоторых больных эффективны [интерферон альфа](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0364.htm) и плазмаферез.

**3. Уртикарный васкулит**

**а. Патологическая анатомия.** При биопсии кожи выявляется лейкокластический васкулит, при биопсии почек — слабовыраженные признаки гломерулонефрита с отложениями иммуноглобулинов и комплемента в базальной мембране клубочков.

**б. Клиническая картина.** Заболевание протекает с периодическими обострениями, для которых характерны крапивница, артрит, боль в животе. Возможно поражение почек, которое, однако, не приводит к ХПН.

**в. Лабораторные исследования.** Характерны снижение гемолитической активности комплемента в сыворотке, повышение СОЭ и лейкоцитоз. Антинуклеарные антитела отсутствуют.

**г. Лечение.** Обычно эффективны кортикостероиды.

**XII. Другие аутоиммунные болезни**

**А. Периодическая болезнь** — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Обычно встречается у выходцев из Средиземноморья: турок, армян, арабов, евреев.

**1. Клиническая картина.** Заболевание обычно возникает у детей или подростков и характеризуется периодическими приступами длительностью от 4 сут до нескольких месяцев. Во время приступа наблюдаются лихорадка, сильная боль в животе и груди. Боль в животе может быть очень интенсивной, что требует исключения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Суставной синдром (артралгия и артриты) в отличие от остальных проявлений заболевания нередко сохраняется и в межприступный период.

**2. Лабораторные исследования** вне приступа не выявляют отклонений от нормы, во время приступа наблюдается лейкоцитоз, повышение СОЭ и уровня фибриногена.

**3. Лечение.** Кортикостероиды не назначают. [Колхицин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0447.htm), 0,6 мг внутрь 2—3 раза в сутки, в большинстве случаев предупреждает приступы или значительно ослабляет их, во время приступа он неэффективен. При боли в животе наркотические анальгетики не применяют, следует избегать и диагностической лапаротомии. Сама по себе периодическая болезнь не влияет на продолжительность жизни, однако при ней часто развивается амилоидоз — заболевание на сегодня неизлечимое. По некоторым данным, пожизненный прием [колхицина](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0447.htm) снижает риск амилоидоза.

**Б. Ревматизм** развивается после инфекции, вызванной Streptococcus pyogenes, характеризуется поражением разных органов, в первую очередь сердца, суставов, ЦНС, кожи и подкожной клетчатки.

**1. Эпидемиология.** Ревматизм чаще развивается у детей и подростков. Пик заболеваемости приходится на 8 лет, мальчики и девочки заболевают с одинаковой частотой.

**2. Клиническая картина.** Клинические проявления ревматизма разнообразны. Ревматической атаке (первой или повторной) всегда предшествует инфекция, вызванная Streptococcus pyogenes (обычно фарингит или ангина). Самые частые симптомы ревматизма — лихорадка и артрит. Поскольку характерные лабораторные признаки заболевания отсутствуют, диагноз ревматизма ставится на основании модифицированных **критериев Джонса** (опубликованы Американской кардиологической ассоциацией в 1992 г.), учитывающих данные анамнеза и физикального исследования. К большим критериям Джонса относятся кардит, полиартрит, хорея, подкожные узелки, кольцевидная эритема, к малым — лихорадка, артралгия, удлинение интервала PQ, повышение СОЭ и уровня C-реактивного белка, ревматическая атака в анамнезе. Диагноз ревматизма ставят при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев. Обязательно проводят посев отделяемого из зева, определяют титр антистрептококковых антител и уточняют, предшествовала ли заболеванию стрептококковая инфекция, например скарлатина. Это дополнительно подтверждает диагноз, поставленный на основании клинической картины.

**3. Лечение**

**а. Ликвидация источника инфекции.** Назначают [бензатинбензилпенициллин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0097.htm), 0,6—1,2 млн ед в/м однократно, при аллергии к пенициллинам — [эритромицин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1071.htm), 250 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 сут.

**б.** При кардите показан постельный режим.

**в.** При лихорадке и артрите применяют [аспирин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm). При ревматизме он оказывает только симптоматическое действие и не влияет на течение заболевания. [Аспирин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0072.htm) назначают в дозе 5—8 г/сут внутрь в 4—6 приемов (детям — 60—120 мг/кг/сут внутрь в 4—6 приемов) до стихания обострения (обычно в течение 6—12 нед). При подборе дозы ориентируются на эффективность препарата и концентрацию салицилата в сыворотке (она должна составлять 20—30 мг%).

**г. Кортикостероиды** показаны при тяжелом кардите. Они снижают летальность и риск осложнений. Назначают [преднизон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0738.htm), 40—60 мг/сут внутрь (детям — 2 мг/кг/сут внутрь) в течение 4—6 нед, затем дозу постепенно снижают до полной отмены препарата.

**д.** При поражении ЦНС иногда назначают транквилизаторы, при сердечной недостаточности — диуретики и сердечные гликозиды.

**е. Профилактика.** При ревматизме показана пожизненная профилактика рецидивов стрептококковой инфекции. Она абсолютно показана в группах риска: военнослужащие, работники здравоохранения, лица, часто контактирующие с детьми. Назначают [бензатинбензилпенициллин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0097.htm), 1,2 млн ед в/м 1 раз в месяц, или [феноксиметилпенициллин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0939.htm), 250 мг внутрь 2 раза в сутки. При аллергии к пенициллинам применяют [эритромицин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1071.htm), 250 мг внутрь 2 раза в сутки.

**4. Прогноз.** Смертельное осложнение ревматизма — молниеносный кардит — наблюдается редко. Чаще всего (примерно у 70% больных) поражаются клапаны сердца. Приобретенные пороки сердца — основная причина инвалидности больных ревматизмом.

**В. Лаймская болезнь**

**1. Определение.** Возбудитель лаймской болезни — Borrelia burgdorferi, переносчиками которого служат клещи: в северо-восточных штатах и на севере центральной части США это Ixodes dammini, в западных штатах — Ixodes pacificus. Треть больных — дети и подростки. Среди них лаймская болезнь встречается вдвое чаще, чем ювенильный ревматоидный артрит.

**2. Клиническая картина.** Через 1—8 нед после укуса клеща появляется хроническая мигрирующая эритема. Подтвердить факт укуса клеща или выявить хроническую мигрирующую эритему удается лишь у 20—30% больных. Могут наблюдаться общие симптомы — недомогание, лихорадка, увеличение лимфоузлов, миалгия и артралгия. Острый артрит возникает у 50%, хронический — у 11%, эрозии суставных поверхностей — у 2% больных. Поражаются преимущественно крупные суставы. У некоторых больных развиваются поздние осложнения — миокардит (у 8%), менингизм и поражение черепных нервов (у 7%). Недомогание и когнитивные нарушения могут сохраняться длительно.

**3. Лабораторные исследования.** Характерно повышение СОЭ, при исследовании синовиальной жидкости выявляется большое количество лейкоцитов. В посевах крови возбудитель выявляется редко. Экспресс-диагностика основана на определении титра антител к Borrelia burgdorferi с помощью твердофазного ИФА (на ранних стадиях определяют IgM, на поздних — IgG), однако прогностическая ценность метода низка. Для диагностики поражения ЦНС определяют титр антител в СМЖ.

**4. Лечение**

**а.** В начале заболевания применяют [доксициклин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0297.htm), 100 мг внутрь 2 раза в сутки, или [амоксициллин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0050.htm), 500 мг внутрь 3 раза в сутки, или [эритромицин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1071.htm), 250 мг внутрь 4 раза в сутки. Продолжительность лечения — от 10 сут до 3 нед. Детям с весом тела более 40 кг препараты назначаются в тех же дозах. Для детей, которые весят менее 40 кг, дозы рассчитывают по весу тела.

**б.** При артрите применяют [доксициклин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0297.htm), 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 30 сут, или [амоксициллин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0050.htm), 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 30 сут, в сочетании с [пробенецидом](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0742.htm), 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 30 сут, или [бензилпенициллин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0099.htm), 20 млн ед/сут в/в в течение 2—3 нед, или [цефтриаксон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1033.htm), 2 г/сут в/в в течение 2—3 нед.

**в.** При кардите и поражении ЦНС назначают [цефтриаксон](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr1033.htm), 2 г/сут в/в в течение 2 нед, или [бензилпенициллин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0099.htm), 20 млн ед/сут в/в в течение 2—3 нед. Иногда при кардите назначают [ампициллин](http://www.vsma.ac.ru/~lib/medlib/drugs/dr0052.htm), 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 2—3 нед.

**Задание для заключительного контроля знаний**

11. Протипухлинний iмунiтет – це...

A) Iмунна реакцiя, що виникла на специфiчнi антигени, якi з’явилися на пухлиннiй клiтинi.

B) Система вроджених факторiв, якi забезпечують постійність внутрiшнього середовища органiзму.

C) Жодне з перерахованих визначень не повне.

12. Якi клiтини мають особливе значення в забезпеченнi протипухлинної резистентностi?

A) Т-супресори.

B) Т-хелпери.

C) Неспецифiчнi цитотоксичнi клiтини.

D) В-клiтини, якi позбулися маркерiв.

13. В поєднаннi з якими методами протипухлинної терапії можливо призначення iмунопрепаратiв?

A) Оперативне лiкування.

B) Опромiнення.

C) Хiмiотерапiя.

D) Жоден з перерахованих методів не використовується

14. Вкажiть основнi ефекти, що забезпечені включенням iмуностимуляторiв в комплекс протипухлинної терапiї.

A) Зменьшення пухлини.

B) Зменьшення Т-супресiї.

C) Стимуляцiя iмунної вiдповiдi.

D) Пригнічення iмунної вiдповiдi.

15. Якi основні гуморальнi фактори уродженого iмунiтету беруть участь в забезпеченнi протипухлинного iмунiтету.

A) Фактор неркозу пухлини.

B) Модифiкатори бiологiчних реакцiй.

C) Жоден з перерахованих факторiв.

16. Iмунотерапiя раку грунтується на використаннi...

A) Специфiчних реакцiй iмунiтету.

B) Неспецифiчiних реакцiй iмунiтету.

C) Жодне з перерахованого

17. Якi клiтиннi елементи, в основному, забезпечують неспецифiчну резистентність до пухлин?

A) Макрофаги.

B) Природні кiллери.

C) В-лiмфоцити.

D) Т-супрессори.

18. Чи змiнюється клiтинний склад кровi при новоутвореннях?

A) Так.

B) Нi.

C) В окремих випадках

19. Чи можно дiагностирувати новоутворення тiльки по результатам дослiдження клiтинного i бiохiмiчного складу кровi?

A) Так.

B) Нi.

C) В окремих випадках.

20. Чи можливо використовувати радiактивно помiченi моноклональнi антитiла до онкофетальних антигенiв для локалiзацiї пухлин при наступному сканiрованiї або комп’юторнiй осевiй томографiї?

A) Так.

B) Нi.

C) В деяких випадках.

21. Для аутоiмунних захворювань характерне проявлення :

A) Однiєї нозологiчної форми аутоiмунних захкорювань.

B) Поєднана аутоiмунна патологiя.

22. Аутоiмуннi захворювання - це хвороби, якi проявляються переважно в:

A) В дитячому вiцi.

B) В юностi.

C) В молодостї.

D) В зрiлому вiцi.

E) В похилому вiцi.

23. Розвиток аутоiмунної патологiї iндукується переважно

A) Антигенами забар'єрних органiв (мозок, кришталик),

B) Аномальними "антигенами" - власного органiзму

C) Перехреснореагуючими "антигенами" , представленими у аутоструктурах.

D) Перехреснореагуючими "антигенами" , представленими в лiках, мiкроорганiзмах.

E) Гетерофільними аглютининами.

24. Якi iмунокомпетентнi клiтини приймають участь у формуваннi аутоiмунного процесу?

A) Нормальнi аутореактивнi Т-лiмфоцити.

B) Аутореактивнi В-лiмфоцити.

C) Аутореактивнi Т-iндуктори.

D) Аутореактивнi Т-хелпери.

E) Т-супресори.

F) Природні кілери.

25. Якi фактори можуть обумовити активiзацiю Т-iндукторiв та служити пусковим механiзмам розвитку аутоiмунного процесу?

A) З'явлення нових детермiнант у макромолекулах в результатi аномальної модефiкацiї власної тканини

B) З'явлення в органiзмi екзоалергенів , якi володiють перехресними антигенними детермiнантами з тканинами власного органiзму.

C) Утворення комплексного аутоантигену, який складається iз власних макромолекул i антигенних детермiнант вiрусу.

D) Утворення комплексного аутоантигену при з'єднаннi власних макромолекул iз антигенними детермiнантами лiкiв.

E) З'явлення антитiл до мiкроорганiзмiв, якi володiють загальними з молекулами детермiнантами.

F) Жоден з перерахованих факторів.

26. При аутоiмуннiй гемолiтичнiй анемiї лiзiс еритроцитiв обумовлений:

A) Специфiчними антитiлами.

B) Неспецифiчними аутоантитiлами.

27. Розвиток iдеопатичної тромбоцитопенiчної пурпури обумовлений руйнуванням тромбоцитiв:

A) Специфiчними антитiлами до тромбоцитiв.

B) Неспецифiчними аутоантитiлами.

28. Чи всi аутоiмуннi захворювання обумовленi тiльки з'явленням в органiзмi аутоантитiл?

A) Так.

B) Нi.

29. Якi iмунокомпетентнi клiтини та фактори можуть приймати участь в розвитку аутоiмунної патологiї?

A) Тiльки аутореактивнi Т-,В-лiмфоцити.

B) Тiльки Т-супресори.

C) Тiльки бiлки системи комплементу.

D) Тiльки цитотоксичнi Т-лiмфоцити, iмуннi комплекти.

E) Тiльки лiмфоцитотоксичнi фактор.

F) Тільки природні кілери.

30. Аутоантитiла до клiтин тканини щитовидної залози можуть приводити до:

A) Тiльки до руйнування тканини щитовидної залози та зниження її функцiї.

B) Тiльки до стимуляцiї функцiї щитовидної залози.

C) Аутоантитіла не впливають на тканини щитовидної залози.

31. Розвиток яких захворювань обумовлено, в основному стимулуючою дiєю аутоантитiл до щитовидної залози?

A) Хвороби Грейвза.

B) Базодової хвороби.

C) Тiреоїдiт Хасимото.

D) Хвороби Брутона.

32. Якi захворювання обумовленi впливом iмунних комплексiв?

A) Склеродермiя.

B) Системна червона волчанка.

C) Ревматоiдний артрiт.

D) Терiоiдiт Хасiмото.

E) Всi перерахованi захворювання.

33. Якi типи iмунних реакцiй частiше всього лежать в основi розвитку аутоiмунного процесу?

A) Реагiновий тип.

B) Цитотоксичнi iмуннi реакцiї.

C) Реакцiї iмунних комплексiв.

D) Клiтиннi реакцiї.

E) Аутосенсибiлiзацiя, яка обумовлена антитiлами

F) Жодне з перерахованого.

34. Вкажiть, якi з нижчеперерахованих методiв виявлення антитiл, найбiльш широко використовуються при дiагностицi аутоiмунних захворювань:

A) Iмунофлюоресцентне обстеження сиворотток на зрiзах .

B) Реакцiя аглютинацiї.

C) Радiоiмунологiчний аналiз.

D) Данні методи взагалі не використовують.

35. Вкажiть, якi пiдходи до лiкування аутоiмунних захворювань є в теперiшнiй час:

A) Регуляцiя метаболiчних процесiв в органiзмi.

B) Протизапальна терапiя.

C) Iмунодепресивна терапiя.

D) Iмуностимулююча терапiя.

36. При яких iз нижчеперерахованих захворювань , терапiя, в основному , зводиться до нормалiзацiї обмiнних процесiв, порушених в результатi аутоiмунної патологiї?

A) При первиннiй мексидемi.

B) При ювенальному дiабетi.

C) При первиннiй анемiї.

D) При хворобi Грейвза.

E) При мiастенiї.

F) При ревматоїдному артриті.

37. Якi iз нижчеперерахованих захворювань лiкуються в основному, із застосуванням протизапальних засобiв?

A) Мiастенiя.

B) Системний червоний вовчок.

C) Гломерулонефрит, визваний iмунними комплексами.

D) Тііреоідит Хашимото.

38. Якi препарати застосовуються при протизапальнiй терапiї аутоiмунних захворювань?

A) Стероiди.

B) Салiцiлати, iндометацин, фенiлбутазон.

C) Фенопрофен, iбупрофен.

D) Пенiциламiн, солi золота, хлороквiн.

E) Жодне з перерахованого.

39. Якi iз нижчеперерахованих препаратiв, володiють iмунодепресивними властивостями, використовуються для лiкування аутоiмунних захворювань?

A) Циклоспорiн А.

B) Азатiопрiн.

C) Циклофосфамiд.

D) Метотрексат.

E) Жодне з перерахованого.

40. При яких аутоiмунних захворюваннях методом вибору є iмунодепресивна терапiя?

A) Аутоiмунний увеiт.

B) Хвороба Бесета.

C) Iнсулiнозалежний дiабет.

D) Системна червона волчанка.

E) Ревматоiдний артрит.

F) Жодне з перерахованого.

11 С, 12 A, 13 C, 14 B, 15 A, 16 A, 17 A, 18 A, 19 B, 20 C, 21 B, 22 CDE, 23 ABCD, 24 ASCDE, 25 ABCDE, 26 A, 27 A, 28 B, 29 ABCDE, 30 AB, 31 ABC, 32 BC, 33 ABCDE, 34 ABC, 35 ABC, 36 ABCDE, 37 ABC, 38. ABCD, 39 ABCD, 40 ABCDE.