

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»**

**Кафедра внутренних болезней №3
с курсом функциональной диагностики**

Автор:

А.Д. Семёнова ассистент

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
для проведения практического занятия
по учебной дисциплине «Внутренние болезни и поликлиническая терапия»
для студентов
4 курса медико-диагностического факультета,
обучающихся по специальности
1- 79 01 04 «Медико-диагностическое дело»

Тема 1.12: Системная красная волчанка. Ревматоидный артрит

Время: 6 часов

Утверждены на заседании кафедры внутренних болезней №3 с курсом
функциональной диагностики
(протокол № 5 от 17.05.2024)

2024г.

УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ, МОТИВАЦИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Учебная цель:

формирование специализированной компетенции для применения знаний об этиологии, патогенезе, клинической картине, методах диагностики и лечения, медицинской профилактики наиболее часто встречающихся заболеваний внутренних органов, для проведения лабораторных и инструментальных исследований, интерпретации результатов и взаимодействия с врачами-специалистами.

Воспитательная цель:

- развить свой ценностно-личностный, духовный потенциал;
- сформировать качества патриота и гражданина, готового к активному участию в экономической, производственной, социально-культурной и общественной жизни страны;
- осознать социальную значимость своей будущей профессиональной деятельности;
- научиться соблюдать учебную и трудовую дисциплину, нормы медицинской этики и деонтологии.

Задачи:

В результате проведения учебного занятия студент должен **знать**:

- этиологию, патогенез, клиническую картину, методы диагностики, дифференциальную диагностику системной красной волчанки, ревматоидного артрита;
- принципы клинического применения основных фармакологических препаратов при лечении системной красной волчанки, ревматоидного артрита;
- диагностику и методику оказания медицинской помощи при неотложных состояниях;
- инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи;

уметь:

- составлять план лабораторного и инструментального обследования пациента;
- интерпретировать результаты лабораторно-инструментального обследования пациента;
- самостоятельно установить клинический диагноз заболеваний внутренних органов с его обоснованием и проведением дифференциальной диагностики;
- оказывать медицинскую помощь при неотложных состояниях;
- предупреждать и распознавать инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи;
- коммуницировать с пациентами и медицинским персоналом, в соответствие с нормами этики и деонтологии, а так же осуществлять свою учебную и рабочую деятельность в соответствие с этими нормами;

владеть:

- навыками оказания неотложной медицинской помощи при заболеваниях внутренних органов;
- навыками интерпретации электрокардиограммы, основами интерпретации прочих инструментальных методов диагностики внутренних органов;
- навыками коммуникации с пациентами и медицинским персоналом, в соответствие с нормами этики и деонтологии, а так же осуществлять свою учебную и

рабочую деятельность в соответствии с этими нормами;

- навыками предупреждения распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Мотивация для усвоения темы:

Диагностика и дифференциальная диагностика ревматических заболеваний представляет большие трудности. Это обусловлено как многообразием заболеваний, так и неясностью происхождения многих из них, схожестью клинических проявлений, особенно на ранних стадиях процесса, иногда моносиндромной симптоматике на протяжении длительного периода. Предлагаемая тема занятия позволяет научиться в процессе диагностики выделять не только основные клинические синдромы, сопутствующие ревматическим заболеваниям, но и анализировать остальные симптомы, составлять план обследования больного, оценивать результаты лабораторно-инструментальных исследований. Все это способствует правильной трактовке всех проявлений разбираемой патологии, ее своевременной нозологической диагностике и адекватной терапии.

МАТЕРИАЛЬНОЕ ОСНАЩЕНИЕ

Результаты лабораторных анализов, набор ЭКГ, рентгенограмм, учебных таблиц, ситуационных задач по теме, тесты по теме занятия, как в электронном так и в бумажном виде, телевизор.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН

1. «Медицинская и биологическая физика»:
 - медицинские приборы и аппаратура, используемые в терапии.
2. «Медицинская химия»:
 - растворы лекарственных средств.
3. «Биоорганическая химия»:
 - изотонические растворы.
4. «Биологическая химия»:
 - биохимические процессы в органах и тканях.
5. «Латинский язык»:
 - латинские словообразовательные элементы и терминология.
6. «Анатомия человека»:
 - строение тела человека, составляющих его систем, органов, тканей;
 - половые и возрастные особенности организма человека.
7. «Гистология, цитология, эмбриология»:
 - методы гистологических и цитологических исследований;
 - кровь и лимфа;
 - рыхлая соединительная ткань;
 - эпителиальные ткани;
 - органы кроветворения и иммунной защиты (центральные и периферические), их строение;
 - иммуногенез.
8. «Первая помощь»:
 - навыки оказания первой помощи при неотложных состояниях.
9. «Нормальная физиология»:
 - основные физиологические функции органов и систем организма

человека.

10. «Профессиональная коммуникация в медицине»:

- нормы медицинской этики и деонтологии.

11. «Микробиология, вирусология, иммунология»:

- бактериальные и иммунологические методы диагностики инфекций.

Микробиологические основы химиотерапии и антисептики.

12. «Общая гигиена»:

- основные мероприятия по обеспечению микроклимата, гигиенического ухода и питания пациентов.

13. «Пропедевтика внутренних болезней»:

- причины возникновения и механизмы развития основных патологических процессов в организме;

- методы общеклинического обследования пациента;

- основные лабораторно-инструментальные методы обследования пациента;

- этиология и патогенез основных синдромов и заболеваний внутренних органов;

- основные клинические симптомы заболеваний внутренних органов, протекающих в типичной форме, методика их выявления и оценки;

- симптоматология и основные принципы оказания медицинской помощи при неотложных состояниях (стенокардия, отек легких, анафилактический шок, приступ бронхиальной астмы и др.).

14. «Патологическая физиология»:

- общее учение о болезни;

- понятия и категории патологии;

- классификация и номенклатура болезней;

- роль причин и условий в развитии болезни;

- общий патогенез;

- общие закономерности и механизмы развития болезни;

- процессы выздоровления и умирания;

- типовые патологические процессы;

- общие закономерности возникновения и механизмы развития;

- этиология, патогенез, важнейшие проявления, механизмы компенсации структурно-функциональных нарушений, исходы типовых расстройств органов и систем, принципы диагностики, терапии и профилактики.

15. «Фармакология»:

- общие принципы фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств;

- факторы, определяющие терапевтическую эффективность, побочное действие, аллергенность и токсичность лекарственных средств;

- управление эффектами лекарственных средств на основе фармакокинетических и фармакодинамических принципов;

- индивидуальная стратегия фармакотерапии;

- основные средства лекарственной терапии различных патологических процессов и наиболее распространенных болезней;

- фармакологические средства защиты организма человека от различных

видов биологической агрессии и паразитирования;

- основные виды и способы диагностики с применением современных фармакологических средств;
- общие принципы лечения неотложных состояний и отравлений.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

1. Системная красная волчанка: определение, классификация, клиническая картина, диагностика: диагностические признаки, лабораторные и инструментальные методы диагностики, принципы лечения.

2. Ревматоидный артрит: определение, классификация, этиология, патогенез, клиническая картина с учетом стадии течения, остроты процесса и вовлечения в патологический процесс других органов и систем организма, диагностика: лабораторные изменения, дифференциальная диагностика, течение, Лечение: возможности достижения ремиссии, поддерживающая терапия.

ХОД ЗАНЯТИЯ

Теоретическая часть

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА (СКВ)

СКВ — системное, аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммунное воспалительное тканей и нарушение функции внутренних органов [6].

Эпидемиология.

Распространенность СКВ составляет от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости приходится на 15-25 лет, *женщины страдают в 8-10 раз чаще мужчин.*

Этиология:

- окончательно не установлена;
- имеется генетическая предрасположенность (HLA-DR2, DR3, C4A);
- гормональный фактор (чаще у молодых женщин вследствие высокого уровня эстрогенов и пролактина);
- лекарственные препараты (отличие от «классической» СКВ - возможно полное излечение после отмены препарата)
- наличие факторов внешней среды провоцирующих обострение (избыточная инсоляция, переохлаждение, стрессовые ситуации, физические перегрузки, хроническая вирусная инфекция) [6].

Патогенез (рисунок 1)

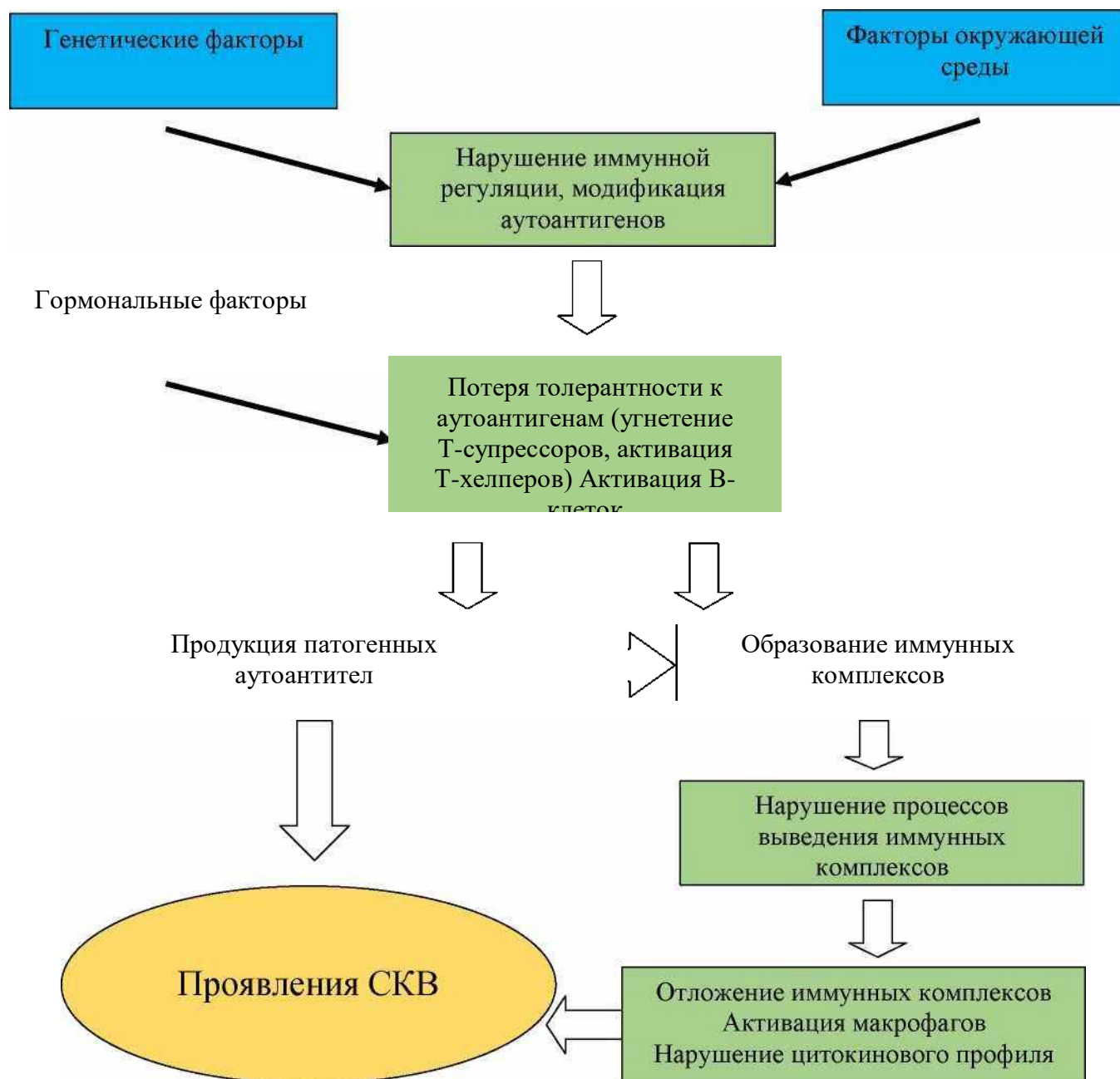


Рисунок 1. — Патогенез СКВ [6]

Развитие СКВ сопряжено с воздействием генетических факторов и факторов окружающей среды, которые приводят к развитию нарушений иммунной регуляции, модификации аутоантигенов, срыву толерантности и развитию аутоиммунного ответа. При активации заболевания обнаружено также повышение уровня цитокинов, контролирующих дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию гуморальных антител: ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-5. У лиц с активной стадией СКВ доказано повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые, откладываясь в сосудах, вызывают воспаление тканей. Для СКВ характерно развитие иммунного ответа по отношению к компонентам ядер и цитоплазмы клеток - антинуклеарных антител [6].

Основные проявления СКВ объясняются следующими механизмами:

1. Наличие ЦИК, в состав которых входят антиядерные антитела, последние, откладываясь в микроциркуляторном русле, приводят к развитию васкулопатий и,

как следствие, к повреждению тканей.

2. Наличие аутоантител к клеткам крови приводит к лейко-, лимфо-, тромбопении и анемии.
3. Наличие антифосфолипидных антител приводит к развитию так называемого антифосфолипидного синдрома (АФС) [6].

Классификация СКВ

I. Классификация по МКБ-10:

- М 32 системная красная волчанка;
- М 32.0 системная красная волчанка, вызванная лекарственными препаратами;
- М 32.1 системной красной волчанкой с поражением других органов и систем;
- М 32.8 другие формы системной красной волчанки;
- М 32.9 системная красная волчанка, неуточненный.

II. Классификация СКВ по В.А. Насонову:

1. **Острое течение:**
 - быстрое развитие мультиорганных проявлений, включая поражение почек и ЦНС;
 - высокая иммунологическая активность.
2. **Подострое течение:**
 - волнообразное течение заболевания (периодические обострения);
 - развитие полиорганной симптоматики в течение 2—3 лет с момента появления первых симптомов (поражение почек в течение первого года).
3. **Хроническое течение:**
 - длительное превалирование одного или нескольких симптомов:
 - дискоидные высыпания,
 - феномен Рейно,
 - артрит,
 - судорожный синдром,
 - гематологические нарушения,
 - синдром Шёгрена.
 - множественные органноразрушения появляются к 5—10-му году болезни.
 - наиболее часто наблюдается при сочетании СКВ и вторичного АФС [6].

I. В странах СНГ традиционно выделяют три степени активности СКВ

- **приложение Г.** Недостатком данного деления является отсутствие количественной характеристики вклада каждого признака в суммарную активность заболевания.

В мире для оценки активности СКВ разработано и внедрено около 10 индексов. Самыми востребованными являются Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) - **приложение Д**, его модификация, использованная в исследовании Safety of Estrogens in Lupus National Assessment (SELENA) SELENA SLEDAI, British Isles Lupus Assessment Group Scale (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), оценка которых при помощи балльной системы удобна для отражения динамики симптомов в течение определенного времени [6].

Клиническая картина

Конституциональные симптомы:

- слабость, утомляемость;
- лихорадка;
- снижение массы тела (анорексия).

Поражение кожи:

- фотосенсибилизация — повышение чувствительности кожи к инсоляции;
- дискоидные высыпания - эритематозно приподнятые бляшки с прилегающими чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах могут быть атрофические рубцы;
- волчаночная «бабочка» (эритема с характерным расположением на носу и щеках с образованием фигуры «бабочки»);
- подострая кожная красная волчанка - распространенные анулярные очаги, образующие полициклические участки на лице, груди, шее, конечностях с телеангиоэктазиями и гиперпигментацией;
- алопеция - выпадение волос (локальное или генерализованное);
- проявления кожного васкулита (пурпура, крапивница, околоногтевые или подногтевые микроинфаркты);
- панникулит (воспаление подкожной клетчатки);
- сетчатое ливедо (livedo reticularis) - ветвящиеся сеткообразные синевато-фиолетовые пятна на коже конечностей, реже туловища и верхних конечностей (признак АФС) [6].

Поражение слизистых оболочек:

- энантема - сыпь на слизистой оболочке;
- язвенный стоматит - безболезненные эрозии на слизистой оболочке полости рта;
- хейлит - застойная гиперемия губ с плотными сухими чешуйками, иногда с корочками или эрозиями.

Поражение суставов:

- артралгии:
 - развиваются у 100% пациентов;
 - по интенсивности часто не соответствуют внешним проявлениям;
 - при болях в тазобедренных и плечевых суставах следует помнить о возможности развития асептического некроза;
- артрит:
 - симметричный (реже асимметричный) неэрозивный полиартрит;
 - чаще локализуется в мелких суставах кистей (возможно поражение лучезапястных и коленных суставов);
 - поражение суставов носит мигрирующий, рецидивирующий характер;
 - утренняя скованность нехарактерна;
 - возможны деформации и контрактуры, напоминающие поражение суставов при РА (при хроническом волчаночном артрите);
 - деструктивные изменения на рентгенограммах, как правило, отсутствуют.
- асептический некроз, чаще головки бедренной кости и плечевой кости.

Поражение мышц:

- миалгии и/или проксимальная мышечная слабость, очень редко — синдромом миастении.

Поражение лёгких:

- плеврит, сухой или выпотной, чаще двусторонний, обнаруживают в 20-40% случаев;
- волчаночный пневмонит;
- лёгочная гипертензия, обычно вследствие рецидивирующих эмболии лёгочных сосудов при АФС;
- тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Поражение сердца и сосудов:

- чаще перикардит (обычно адгезивный);
- миокардит - обычно развивается при высокой активности болезни, проявляется нарушениями ритма и проводимости;
- эндокардит - характеризуется утолщением створок митрального, реже аортального клапана, выявляют только при ЭхоКГ (чаще при АФС);
- коронариит - развитие васкулита венечных артерий и даже инфаркта миокарда;
- для СКВ характерно раннее ускоренное развитие атеросклеротического поражения сердца и сосудов;
- синдром Рейно [6].

Поражение почек:

- развивается приблизительно у 50—80% пациентов;
- проявления очень вариабельны (от стойкой невыраженной протеинурии до быстро прогрессирующего гломерулонефрита и терминальной стадии хронической болезни почек):
 - мочевого синдром;
 - нефротический синдром;
 - изолированная протеинурия;
 - развитие хронической почечной недостаточности.
- возможно развитие сопутствующие инфекционные заболевания в первую очередь пиелонефрит[6].

Поражение желудочно-кишечного тракта:

- развитие дилатации пищевода и нарушение его моторики;
- гастропатия (связана с терапией СКВ);
- гепатомегалия;
- острый панкреатит;
- васкулит или тромбоз мезентериальных сосудов.

Поражение нервной системы:

- головная боль (чаще мигренозного характера, резистентная к ненаркотическим и даже наркотическим анальгетикам);
- эпилептиформные припадки;
- поражение черепных нервов (в том числе зрительных с развитием нарушений зрения);
- инсульты, поперечный миелит (редко), хорей.
- полиневропатии (симметричные чувствительные или двигательные),

множественные мононевропатии (редко), синдром Гийена—Барре (очень редко);

- острый психоз (может быть как проявлением СКВ, так и развиваться на фоне лечения высокими дозами глюкокортикоидов);
- органический мозговой синдром - характеризуется эмоциональной лабильностью, эпизодами депрессии, нарушением памяти, слабоумием.

Поражение ретикулоэндотелиальной системы:

- лимфаденопатия (выраженность коррелирует с активностью СКВ);

Синдром Шегрена - смотри выше.

Клинико-иммунологические варианты СКВ.

СКВ возникшая после 50 лет (в сравнении с «классической» СКВ):

- более благоприятное течение СКВ;
- клиническая картина:
 - преобладают конституциональные проявления;
 - поражение суставов (обычно крупных);
 - лёгких (пневмонит с ателектазами, лёгочный фиброз);
 - вторичного синдрома Шёгрена;
 - тяжёлые формы поражения почек и ЦНС встречаются редко.
- лабораторные исследования:
 - антитела к двуспиральной ДНК выявляют реже,
 - антитела к РНК-полимеразе - чаще

Подострая кожная красная волчанка:

- распространённые фоточувствительные папуло-скваматозные (псориазоформные) или анулярные полициклические высыпаниями;
- редко тяжёлые поражения почек и ЦНС;
- антитела к двуспиральной ДНК выявляются редко;
- высокой частоте обнаружения анти-Ко-антител (АТ к РНК- полимеразе);
- преобладание лиц мужского пола (соотношение мужчин к женщинам 4:1).

СКВ у мужчин.

- заболевание начинается в более старшем возрасте (по сравнению с женщинами).
- повышенная частота поражения почек, судорожных приступов, тромбоцитопении, положительных АФЛ,
- нетипичное поражением суставов (вовлечение суставов нижних конечностей и развитие сакроилиита)
- более высокой частотой дискоидного поражения кожи.

Неонатальная СКВ:

- развивается у новорожденных от матерей, страдающих СКВ, либо в организме которых встречаются анти-Ко-антитела;
- клиническая картина СКВ развивается не сразу;
- проявления способны полностью исчезнуть при элиминации материнских антител из организма ребенка/

СКВ с АФС:

- развивается у 20-30% пациентов с СКВ;
- симптоматика АФС может предшествовать развитию классической картины СКВ;
- проявление АФС:

- рецидивирующие венозные и/или артериальные тромбозы;
- акушерская патология;
- реже тромбоцитопения [6].

Диагностика

Таблица 1 — Диагностические критерии СКВ американской ревматологической ассоциации [6]

Проявление	Характеристика
1.Эритема на щеках и переносице (люпоидная бабочка)	Фиксированная эритема (плоская или приподнятая), с тенденцией распространения к носогубной зоне
2.Дискоидная сыпь	Эритематозные приподнятые бляшки с прилегающими чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах могут быть атрофические рубцы
3 .Фотосенсибилизация	Кожная сыпь, возникающая в результате воздействия на кожу солнечного света (в анамнезе или наблюдаемая врачом)
4.Эрозии и язвы в ротовой полости	Изъязвления в полости рта или носоглотки, обычно безболезненные (зарегистрированные врачом)
5.Артрит	Неэрозивный артрит 2 периферических суставов или более, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом
6.Серозиты	<i>Плеврит</i> : плевральные боли, шум трения плевры и/или наличие плеврального выпота; <i>перикардит</i> , задокументированный при эхокардиографии, или выслушиваемый врачом шум трения перикарда
7.Поражение почек	Стойкая <i>протеинурия</i> $>0,5$ г/сут или <i>цилиндрурия</i> , <i>гематурия</i>
8.Поражение ЦНС	<i>Судороги</i> при отсутствии приема провоцирующих лекарств или метаболических нарушений (уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса); <i>психоз</i> при отсутствии приема провоцирующих лекарств или электролитных нарушений
9.Гематологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • лейкопения $<4 \times 10^9/\text{л}$, зарегистрированная 2 раза и более • лимфопения $<1,5 \times 10^9/\text{л}$, зарегистрированная 2 раза и более • тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$, не связанная с приемом лекарств

10. Иммунологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • <i>антитела к ДНК</i>: антитела к нативной ДНК в повышенном титре • <i>антитела к ядерному антигену Sm</i> • <i>обнаружение антифосфолипидных антител</i>, основанное на повышенном уровне сывороточных IgG или IgM к кардиолипину (ложноположительная реакция Вассермана) • <i>обнаружение волчаночного коагулянта (LE-клеток)</i>
11. Антиядерные антитела (АНФ)	Повышение их титра, выявленное методом иммунофлюоресценции или сходным методом, при отсутствии приема лекарственных средств, вызывающих волчаночноподобных синдром

Диагноз СКВ считают **достоверным** при наличии 4 критериев, **вероятным** - 2-3 критерия, **предположительным** - 1 критерий.

I. Лабораторные исследования:

1. **Общий анализ крови:**

- Увеличение СОЭ встречается часто, но плохо коррелирует с активностью заболевания.
- Лейкопения (обычно лимфопения) ассоциируется с активностью заболевания.
- Гипохромная анемия связана с хроническим воспалением, скрытым желудочным кровотечением, приёмом некоторых лекарственных средств. Часто выявляют лёгкую или умеренную анемию.
- Тромбоцитопению обычно выявляют у больных с АФС. Очень редко развивается аутоиммунная тромбоцитопения, связанная с синтезом антител к тромбоцитам [6].

2. **Биохимическое исследование крови:**

Изменения биохимических показателей неспецифичны и отражают поражение внутренних органов. Увеличение содержания СРБ нехарактерно, его отмечают в большинстве случаев при наличии сопутствующей инфекции.

3. **Общий анализ мочи:**

- протеинурия;
- гематурия;
- лейкоцитурия.

4. **Иммунологические исследования:**

- Антинуклеарный или антинуклеарный фактор (АНФ):
 - гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра;
 - выявляют у 95% больных СКВ (обычно в высоком титре);
 - его отсутствие в подавляющем большинстве случаев свидетельствует против диагноза СКВ.
- Антитела к двухспиральной (нативной) ДНК:
 - их выявляют у 60-90% пациентов с СКВ;
 - повышение их концентрации коррелирует с активностью заболевания и развитием волчаночного нефрита.
- Антитела к гистонам - более характерны для лекарственной волчанки.

- Антитела к малым ядерным РНК:
 - Антитела к Sm-антигену (к полипептидам коротких ядерных РНК) -высокоспецифичны для СКВ, но их обнаруживают только в 10—30%.
 - Антитела к антигену Ro/SS-A (к РНК-полимеразе) ассоциируются с лимфо-пенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, лёгочным фиброзом, синдромом Шёгрена.
 - Антитела к антигену La/SS-B (к протеину входящему в состав РНК) часто обнаруживают вместе с анти-Ro, клиническое значение их неясно.
 - Лабораторные маркёры АФС - антитела к фосфолипидам, ложноположительная реакция Вассермана, волчаночный антикоагулянт.
- 5. Другие лабораторные нарушения.**
- *волчаночные клетки — LE-клетки* (от lupus erythematosus — лейкоциты, фагоцитировавшие ядерный материал), *циркулирующие иммунные комплексы, РФ* - клиническое значение этих лабораторных нарушений невелико;
 - снижение общей гемолитической активности комплемента и его отдельных компонентов (С3 и С4), коррелирующее с активностью заболевания.
- 6. Инструментальная диагностика:**
- биопсия почек - для определения морфологического варианта нефрита;
 - рентгенография грудной клетки, ЭхоКГ, УЗИ ОБП и почек, ФГДС - используются для выявления поражения органов [6].

Дифференциальная диагностика (таблица 2)

Таблица 2 — Дифференциальная диагностика системной красной волчанки и некоторых заболеваний [6]

Заболевани	Сходство с СКВ	Различия с СКВ
РА	Преимущественное поражение женщин, симметричный полиартрит мелких суставов кисти, висцеральные проявления (дигитальный артериит, полисерозиты, поражение почек). У 25% больных РА выявляют положительный тест на АНФ	Поражение суставов носит стойкий, прогрессирующий характер. Выражена утренняя скованность. По мере прогрессирования заболевания развиваются деструкция суставных поверхностей и деформация суставов. Типичные эрозивные изменения на рентгенограммах. Тяжёлое поражение внутренних органов встречаются относительно редко.
Синдром Стилла взрослых	Поражение суставов, миалгии, высокая лихорадка, пятнисто-папулёзная сыпь, лимфаденопатия, спленомегалия, серозит	В период активности — нейтрофильный лейкоцитоз (а не лейкопения, как при СКВ). Тест на АНФ отрицательный. Кожные изменения носят кратковременный характер (являясь сателлитом лихорадки)

Лайм боррелиоз	Острый, нередко рецидивирующий моно-или олигоартрит в сочетании с кожными изменениями, неврологической симптоматикой, миоперикардитом	Эпидемиологический анамнез (присасывание клеща, сезонность), типичное поражение кожи (клещевая мигрирующая эритема), положительный результат определения антиборрелиозных антител (при СКВ возможен ложноположительный результат на боррелиоз)
Системные васкулиты	Лихорадка, поражение кожи, поражение суставов, поражение почек, ЦНС, лёгких	Чаще болеют мужчины (за исключением неспецифического аortoартериита). Нередко триггером бывает инфекция (вирусная, бактериальная). Клиническая симптоматика определяется ишемическими изменениями в органах и тканях вследствие воспаления и некроза сосудистой стенки. Поражение нервной системы преимущественно в виде множественных мононевритов. Лейкоцитоз, тромбоцитоз, положительные АНЦА
ССД	Симметричный полиартрит, синдром Рейно, полисерозит, конституциональные нарушения	Типичные изменения кожи и подкожной клетчатки (уплотнение, атрофия, нарушения пигментации), суставов (преобладание фиброзных изменений), ЖКТ. Рентгенологические признаки (остеолиз, резорбция концевых фаланг), кальциноз мягких тканей
Вирусные артриты	Поражение кожи и слизистых оболочек (энантема, экзантема), лихорадка, симметричный полиартрит, цитопении	Эпидемиологический анамнез. Самопроизвольный регресс клинической симптоматики
Злокачественные новообразования	Полиартрит, плеврит, лихорадка, миозит, конституциональные нарушения, положительный тест на АНФ, анемия, увеличение СОЭ	Возраст больных (чаще пожилые). Результаты онкологического поиска
Синдром лекарственной волчанки	Полиартрит, кожный синдром, фотосенсибилизация, гепатоспленомегалия, полисерозит, лихорадка, лейкопения, положительные анализы на АНФ, LE-клетки, антитела к односпиральной ДНК	Длительный приём лекарственного средства, способного индуцировать волчаночноподобный синдром (антигипертензивные, антиаритмические, противосудорожные препараты, сульфаниламиды, пероральные контрацептивы). Редко встречаются тяжёлое поражение почек и ЦНС, тромбоцитопения. После отмены лекарственного средства клиническая симптоматика регрессирует в течение 4—6 нед (положительный тест на АНФ сохраняется до 1 года)

Лечение

I. Немедикаментозное лечение:

1. Обучение пациента.

Перед началом лечения обязательно необходимо наладить контакт с пациентом, так как в большинстве случаев терапию проводят в течение всей жизни. Следует убедить пациента в необходимости длительного лечения, соблюдения рекомендаций, научить как можно раньше распознавать признаки побочного действия ЛС или обострения болезни.

2. Образ жизни - избегать факторов которые могут провацировать обострение болезни:

- исключить психоэмоциональную нагрузку,
- уменьшить пребывание на солнце,
- активно лечить сопутствующие инфекционные заболевания.
- не принимать пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов;

- отказ от курения;
- стремиться к поддержанию нормальной массы тела[6].

3. Дополнительные методы патогенетической терапии:

- плазмаферез:

- метод выбора при острых состояниях и крайне высокой активности болезни, резистентности к терапии;

- проводится курсом по 3-6 процедур через день или 2 раза в неделю (может проводиться программно - 1 раз в месяц ежемесячно в течение года и более);

- сочетается с последующим внутривенным введением ГКС и ЦТП (во избежание синдрома «рикошета»).

- внутривенное введение человеческого иммуноглобулина:

- применяют для лечения СКВ при тяжёлом поражении ЦНС, при выраженной тромбоцитопении, присоединении бактериальной инфекции;

- схемы применения препарата в настоящее время не стандартизированы: обычно применяемая доза внутривенного иммуноглобулина варьирует от 0,4 до 2 г/кг в сутки в течение 4-5 дней[6].

II. Медикаментозное лечение.

Основная цель фармакотерапии СКВ - достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, а также снижение риска коморбидных заболеваний.

Наиболее важные лекарственные средства для патогенетического лечения СКВ — глюкокортикоиды (ГКС), цитотоксические препараты (ЦТП), аминохинолиновые препараты (АМП) [6].

1. Глюкокортикоиды.

ГКС короткого действия (преднизолон и метилпреднизолон) — наиболее эффективные лекарственные средства для лечения СКВ. Препаратом выбора для системной или инфузионной терапии ГК является 6-метилпреднизолон. Доза ГКС зависит от активности заболевания.

При низкой активности заболевания назначают *небольшие дозы (преднизолон <10 мг/сут), с умеренной активностью — средние дозы (20—40 мг/сут) в течение 4 нед с постепенным снижением до поддерживающей дозы.*

При лечении тяжёлых клинических проявлений со стороны ЦНС, гломерулонефрита, тромбоцитопении, гемолитической анемии назначают *высокие дозы ГКС в сочетании с ЦТП.* Абсолютное показание для назначения высоких доз ГКС (1 мг/кг в сутки и более) — высокая активность СКВ. Длительность приёма высоких доз в зависимости от клинического эффекта колеблется от 4 до 12 нед. Снижение дозы следует проводить постепенно, поддерживающие дозы (5—10 мг/сут) следует принимать в течение многих лет.

Пульс-терапия (500—1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно в течение 30 мин или более 3 дней подряд) показана пациентам с высокой активностью

СКВ с целью достижения быстрого эффекта, а также снижения дозы пероральных глюкокортикоидов.

2. Аминохинолиновые производные.

Гидроксихлорохин следует назначать при поражениях кожи, суставов и конституциональных нарушениях. Его применение позволяет предотвратить развитие обострений СКВ. Разрешён к применению у беременных и во время грудного вскармливания.

В последние годы появились данные о целесообразности включения аминохинолиновых производных в схемы комбинированной терапии у больных с нефритом, васкулитом и поражением ЦНС

Необходимо проведение полного офтальмологического обследования 1 раз в год в связи с риском развития ретинопатии (1:5000).

3. Цитотоксические препараты.

Показания к включению в комплексное лечение больных СКВ цитотоксических препаратов:

- активный волчаночный нефрит;
- высокая общая активность болезни;
- резистентность к глюкокортикоидам;
- развитие побочных реакций на глюкокортикоиды на ранних этапах лечения (например, явления гиперкортицизма у подростков);
- необходимость быстрого снижения или уменьшения поддерживающих доз преднизолона, превышающих 15-20 мг/сут[6].

Терапия ЦТП включает 2 этапа:

- индукционная терапия (циклофосфамид и микофенолата мофетил) - 36 месяца;
- поддерживающая терапия (азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил).

При назначении высоких доз ГКС и ЦТП на индукционном этапе необходимо *контролировать основные клинико-лабораторные показатели не реже 2 раз в месяц*. При достижении эффекта и назначении поддерживающей терапии *не реже чем 1 раз в 2 месяца*. При достижении ремиссии *1 раз в год*.

Циклофосфамид — препарат выбора при волчаночном нефрите и тяжёлом поражении ЦНС. Назначение циклофосфамида ежемесячно по 0,5—1,0 г/м² внутривенно капельно в течение 6 мес, а затем каждые 3 мес в течение 2 лет в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (по 1,0 г/сут в течение 3 последовательных дней) и приёмом глюкокортикоидов (преднизолон 40-60 мг/сут) внутрь увеличивает выживаемость пациентов с волчаночным нефритом в большей степени, чем монотерапия ГКС (в том числе пульс-терапия) или лечение ГКС и азатиоприном.

Основные побочные реакции циклофосфамида:

- подавление костномозгового кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения;
- желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, боли в животе, диарея;
- алоpecia (прекращение терапии циклофосфамидом ведёт к нормализации

роста волос);

- инфекционные осложнения — показание к прекращению терапии циклофосфамидом;
- аменорея, азооспермия, бесплодие, риск возникновения которых возрастает с увеличением кумулятивной дозы препарата и возраста пациента;
- поражение мочевого пузыря (геморрагический цистит) - показание к прекращению терапии циклофосфамидом;
- гепатотоксичность - при повышении активности трансаминаз и/или содержания билирубина более чем в 2 раза рекомендована временная отмена препарата;
- кардиотоксичность (редкое осложнение);
- злокачественные новообразования (очень редкое осложнение) — абсолютное показание к отмене циклофосфамида.

Азатиоприн - используют для поддержания индуцированной циклофосфамидом ремиссии волчаночного нефрита, при резистентных к глюкокортикоидам формах аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, а также поражениях кожи.

Стандартная терапевтическая доза азатиоприна составляет 2—3 мг/кг массы тела в сутки. Максимальный эффект на фоне лечения данным препаратом проявляется не ранее 6-9 мес.

Основные побочные реакции азатиоприна - аналогичны таковым циклофосфамида (за исключением геморрагического цистита).

Во время приёма азатиоприна необходим мониторинг общего анализа крови: 1 раз в 2 нед в первые месяцы терапии, затем — 1 раз в месяц [6].

Микофенолата мофетил — селективный иммуносупрессант (благодаря наличию цитостатической, а не цитотоксической активности), реже вызывает побочные эффекты, чем азатиоприн.

Терапевтическая доза составляет 2-3 г/сут и разделяется на 2 приёма с интервалом 12 ч, поддерживающая доза — 1 г/сут. Рекомендуют начинать лечение с дозы 1 г/сут, при хорошей переносимости лекарственных средств через 2 нед увеличить дозу до 2 г/сут.

Поражение ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), лейкопения и увеличение частоты вирусных инфекций — наиболее распространённые нежелательные эффекты терапии микофенолата мофетилом.

4. Нестероидные противовоспалительные препараты.

НПВП в стандартных терапевтических дозах можно применять для лечения мышечно-скелетных проявлений, лихорадки и умеренно выраженного серозита.

Больным с АФС необходимо с осторожностью назначать НПВП, так как эти препараты могут способствовать развитию тромбозов у больных со склонностью к гиперкоагуляции.

5. Другие лекарственные средства.

Следует помнить о других лекарственных препаратах (например, антигипертензивных, психотропных), необходимость в которых может возникнуть в зависимости от наличия тех или иных проявлений СКВ [6].

Примеры формулировки диагноза:

- Системная красная волчанка, острое течение, активность III степени,

"бабочка", подострый полиартрит, эндокардит Либмана - Сакса.

- Системная красная волчанка, подострое течение, активность III степени, гломерулонефрит (нефротическая форма), артралгии, миокардит, правосторонний адгезивный плеврит, дыхательная недостаточность III степени[6].

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое, аутоиммунное системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного прогрессирующего полиартрита [6].

Эпидемиология.

Частота в популяции составляет 1%. Болезнь в 2,5 раза чаще встречается у женщин в возрасте до 50 лет, чем у мужчин. Пик заболеваемости - пятое десятилетие жизни. При отсутствии эффективной терапии продолжительность жизни у лиц с РА ниже на 3 года у женщин и на 7 лет у мужчин. При естественном течении РА и даже на фоне стандартной терапии через 20 лет от начала болезни 60-90% пациентов теряют трудоспособность, а одна треть становится полными инвалидами [6].

Этиология.

1. Этиология РА достоверно неизвестна.

Артритогенные факторы:

- a) экзогенные (вирусные белки, бактериальные суперантигены);
- b) токсические (компоненты табака);
- c) эндогенные (коллаген 2-го типа, стрессорные белки);
- d) неспецифические (травма, инфекция, аллергены).

2. *Генетические факторы.* Доказана корреляция между развитием РА и антигенами системы гистосовместимости HLA DR4, DRWt, DW, DWi4 (принимает не прямое, а опосредованное участие в развитии РА).

3. *Инфекционные агенты.* Это вирус Эпштейна-Барра, ретровирусы (в том числе Т-лимфотропный вирус 1-го типа), вирусы краснухи, герпеса, цитомегаловирус, микоплазма.

Факторы риска РА

- женский пол — возраст 45 лет и старше;
- наследственная предрасположенность;
- наличие вышеперечисленных HLA-антигенов;
- сопутствующие заболевания (носоглоточная инфекция, врожденные дефекты костно-суставной системы).

4. *Гормональные нарушения* (половые гормоны, пролактин). В возрасте после 50 лет - одинаковая частота развития РА у мужчин и женщин. Прием оральных контрацептивов и беременность снижают риск развития заболевания, но в период кормления грудью риск заболеть РА существенно повышается [6].

Патогенез

К настоящему времени предложены 3 основные гипотезы патогенеза.

I. Первая Т-клеточная, основанная на том, что РА вызывается специфическим антигеном, скорее всего, артритогенным, с последующим Т-клеточным ответом. В пользу этой гипотезы свидетельствуют экстенсивная инфильтрация синовиальной оболочки CD4⁺ (хелпер-индуктор) Т-клетками и наличие ассоциации РА со

специфическим HLA-DR гаплотипом, который участвует в распознавании антигена, представлении (презентации) его клеткам иммунной системы и последующем включении всего репертуара Т-клеток. Дефицит т-супрессорной функции лимфоцитов. Неизвестный этиологический фактор вызывает развитие иммунной ответной реакции. Повреждение сустава начинается с воспаления синовиальной оболочки (синовита), приобретающего затем пролиферативный характер (паннус) с повреждением хряща и костей. Интенсивность и клинический тип воспалительного процесса определяется генами иммунного ответа. Синовиальная оболочка инфильтрирована т-лимфоцитами CD⁺ (хелперами), плазматическими клетками, макрофагами. Взаимодействие макрофагов и т- лимфоцитов CD⁺ (хелперов) запускает иммунный ответ. Макрофаги совместно с молекулами II класса HLA-системы - DR, представляют гипотетический антиген т- лимфоцита т-хелперам, что приводит к их активации. Активированные т- лимфоциты-хелперы стимулируют пролиферацию В лимфоцитов, их дифференцировку в плазматические клетки.

Плазматические клетки синовии продуцируют измененный агрегированный G Ig. В свою очередь, он распознается иммунной системой как чужеродный антиген, и плазматические клетки синовии, лимфоузлов, селезенки начинают вырабатывать к нему антитела - ревматоидные факторы (РФ). Важнейшими является РФ класса Ig'M, который обнаруживается у 70-80% больных РА. Доказано существование также и других типов РФ — IgG и IgA. При определении в крови классического РФ IgM говорят о серопозитивном варианте РА.

РФ может обнаруживаться и у здоровых лиц (в титре, не превышающем 1:64), при СКВ, синдроме Шегрена, гемобластозах, опухолях.

В ряде случаев при РА выявляются и другие аутоантитела (к ДНК, ядрам клеток, форменным элементам крови и др.). У пациентов с РА, имеющих HLA DR4, выявлен локальный синтез антител к коллагену II типа, при этом в синовиальной жидкости значительно увеличено содержание продуктов деградации коллагена II, не исключено, что локальный синтез антител к коллагену направлен против продуктов деградации хряща.

Взаимодействие агрегированного IgG с ревматоидными факторами приводит к образованию иммунных комплексов, которые фагоцитируются нейтрофилами и макрофагами синовиальной оболочки. Процесс фагоцитоза сопровождается повреждением нейтрофилов, выделением лизосомальных ферментов, медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, кинины, простагландины, лейкотриены и др.), что вызывает развитие воспалительных, деструктивных и пролиферативных изменений синовии и хряща. Развитие иммунных комплексов способствует также агрегации тромбоцитов, формированию микротромбов, нарушениям в системе микроциркуляции. Повреждение иммунными комплексами тканей сустава ведет к дальнейшему аутоантителообразованию и хронизации воспалительного процесса Поражения соединительной ткани и других органов и систем (системные проявления РА) связаны с развитием иммунокомплексного васкулита.

II. Вторая гипотеза предполагает участие **макрофагов и фибробластов**, концентрирующихся в синовиальной оболочке при РА. Такие цитокины, как ИЛ-1, ФНО-а, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-6, хемокины, стимулируют выработку ПГ, металлопротеиназ, активируют систему комплемента, клеточное взаимодействие. При недостатке противовоспалительных

цитокинов эта сеть медиаторов становится самоподдерживающей и приводит к хронизации воспаления.

III. Третья гипотеза патогенеза РА основана на способности фибробластоподобных синовиоцитов трансформироваться, инвазировать матрикс хряща и индуцировать провоспалительные медиаторы. В синовиальных мононуклеарах выявлен белок p53, а также другие белки, являющиеся продуктами протоонкогенов. Предполагается, что изменение экспрессии протоонкогенов в синовиальной оболочке при РА может способствовать неконтролируемой пролиферации клеток, придающей сходство с неопластическим процессом. В связи с тем, что эти белки находят на поздних стадиях РА, не исключено, что накопление провоспалительных цитокинов вызывает образование генотоксических стимулов, таких как окись азота, перекисные формы кислорода, повреждающие ДНК [6].

Схема патогенеза РА - Приложение А.

Классификация

I. Основной диагноз:

- **Ревматоидный артрит серопозитивный (M05):**
 - синдром Фелти (M05.00 - M05.09) с различной локализацией пораженных суставов;
 - ревматоидная болезнь легкого (J99.0, M05.10 - M05.19);
 - ревматоидный васкулит (M05.20 - M05.29);
 - ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем (M05.30 - M05.39);
 - другие серопозитивные ревматоидные артриты (M05.80 - M05.89);
 - серопозитивные ревматоидные артриты неуточненные (M05.90 - M05.99).
- Другие ревматоидные артриты (M06):
 - **ревматоидный артрит серонегативный (M06.00 - M06.09);**
 - болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (M06.10 - M06.19);
 - ревматоидный бурсит (M06.20 - M06.29);
 - ревматоидный узелок (M06.30 - M06.39);
 - воспалительная полиартропатия (M06.40 - M06.49);
 - другие уточненные ревматоидные артриты (M06.80 - M06.89);
 - ревматоидный артрит неуточненный (M06.90 - M06.99).

II. Клиническая стадия:

- *Очень ранняя стадия:* длительность болезни - менее 6 мес.
- *Ранняя стадия:* длительность болезни - 6 - 12 мес.
- *Развёрнутая стадия:* длительность болезни - более 1 года при наличии типичной симптоматики РА.
- *Поздняя стадия:* длительность болезни - 2 года и более + выраженная деструкции мелких (III—IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов.

III. Индекс активность болезни по 28 суставам (Disease Activity Score 28 - DAS28):

- 0 - ремиссия (DAS28 <2,6);

- 1 - низкая ($2,6 < DAS28 < 3,2$);
- 2 - средняя ($DAS28 = 3,2-5,1$);
- 3 - высокая ($DAS28 > 5,1$).

IV. Внесуставные (системные) проявления:

- ревматоидные узелки;
- кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедоангиит);
- васкулит других органов;
- невропатия (мононеврит, полиневропатия);
- плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной);
- синдром Шёгрена;
- поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки).

V. Инструментальная характеристика:

- *Наличие эрозий* (с использованием рентгенографии, возможны МРТ, УЗИ):
 - неэрозивный;
 - эрозивный.
- *Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру с модификацией):*
 - I — околоуставной остеопороз;
 - II — остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии;
 - III — признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах;
 - IV — признаки предыдущей стадии + костный анкилоз.
- *Дополнительная иммунологическая характеристика (по наличию антител к циклическому цитрулинированному пептиду — aЦЦП):*
 - aЦЦП — положительный;
 - aЦЦП — отрицательный.

VI. Функциональный класс (ФК):

- I — полностью сохранены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность;
- II — сохранены самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность;
- III — сохранено самообслуживание, ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность;
- IV — ограничены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность.

VII. Осложнения:

- вторичный системный амилоидоз;
- вторичный артроз;
- остеопороз (системный);
- остеонекроз;
- туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов);
- подвывих в атланта-аксиальном суставе, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника;
- атеросклеротическое поражение сосудов [6].

Комментарии к классификации

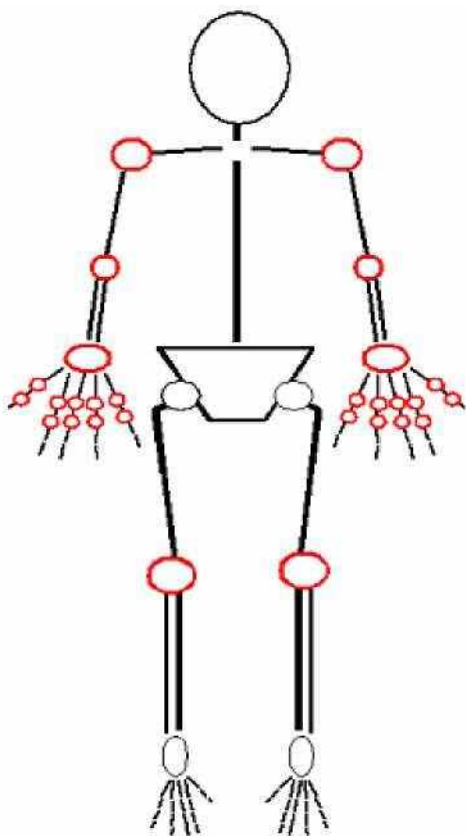
Серопозитивность и серонегативность определяют по исследованию на ревматоидный фактор, проводимому с использованием достоверного количественного или полуколичественного теста (латекс-тест, иммуноферментный метод, иммунонефелометрический метод). *Диагностический титр составляет 1:64[6].*

Индекс активности заболевания (DAS28):

В качестве базового метода оценки активности рекомендуется применять индекс DAS28:

$$\text{DAS28} = (0,56^{\text{ЧБС}}) + (0,28^{\text{ЧПС}}) + (0,71 \text{нСОЭ}) + (0,014 \text{ВАШ}),$$

где **ЧБС** — число болезненных суставов; **ЧПС** — число припухших суставов из следующих 28: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные - рис.№1; **СОЭ** — скорость оседания эритроцитов по методу Вестергрена; **ВАШ** — оценка пациентом состояния здоровья в миллиметрах по 100-миллиметровой *визуальной аналоговой шкале*.



Допустимо использование других методов подсчёта активности, для которых доказана хорошая сопоставимость с DAS28 (рисунок 2).

Характеристика категорий для установления функционального класса:

- **Самообслуживание:**
одевание, принятие пищи, уход за собой.
- **Непрофессиональная деятельность:** элементы отдыха, досуга, занятия спортом с учетом пола и возраста.
- **Профессиональная деятельность:**
работа, учеба, ведение домашнего хозяйства (для домработников) с учетом пола и возраста[6].

Рисунок 2. — Суставы используемые для оценке подсчета индекса DAS28 - отмечены красным цветом

Клиническая картина:

I. Общие проявления: общая слабость, недомогание, скованность, артралгии, похудание, суфебрилитет, лимфаденопатия - *продромальный период* (может предшествовать клинически выраженному поражению суставов).

II. Поражение суставов.

Поражение суставов при РА может характеризоваться внешними проявлениями воспаления: **rubor** ("краснота", покраснение), **tumor** ("опухоль", припухлость), **calor** ("жар", гиперемия), **dolor** ("боль"), **functio laesa** (нарушение функции) [6].

Характеристика «классического» синовита при РА:

- симметричные двусторонние боли в суставах;
- отек мелких периферических суставов;
- утренняя скованность более 1 часа.

Наиболее типично при РА поражение *лучезапястных, пястно-фаланговых,*

■ ■
■

проксимальных межфаланговых суставов кисти (II - III пальцев), голеностопных и плюснефаланговых суставов стопы. Но заболевание может проявляться поражением любых суставов в теле человека.

При поражении суставов условно можно выделить две категории изменений:

1. дефигурация сустава - потенциально обратимые структурные изменения связанные с развитием синовита;
2. деформация и анкилоз сустава - необратимые структурные изменения.

Для развёрнутой и поздней стадий заболевания характерны такие **типичные проявления поражения суставов:**

- Суставы кисти: **ульнарная девиация** пястно-фаланговых суставов, обычно развивающаяся через 1—5 лет от начала болезни; **деформация пальцев кистей по типу «бутоньерки»** (сгибание в проксимальных межфаланговых суставах) или **«шеи лебедя»** (переразгибание в проксимальных межфаланговых суставах).
- Коленные суставы: сгибательная и вальгусная деформации, киста Бейкера.
- Суставы стопы: подвывихи головок плюснефаланговых суставов, латеральная девиация, деформация большого пальца.
- Суставы шейного отдела позвоночника: подвывихи в области атлантоаксиального сустава, изредка осложняющиеся компрессией спинного мозга или позвоночной артерии.
- Перстневидно-черпаловидный сустав: огрубение голоса, одышка, дисфагия, рецидивирующий бронхит.
- Связочный аппарат и синовиальные сумки: тендосиновит в области лучезапястного сустава и кисти; бурсит, чаще в области локтевого сустава; синовиальная киста на задней стороне коленного сустава (киста Бейкера).

III. Внесуставные (системные) проявления.

Для РА характерно развитие широкого спектра внесуставных проявлений: *ревматоидный васкулит, плеврит, перикардит, синдром Фелти, периферическая невропатия, поражение глаз, гломерулонефрит.* Эти симптомы обладают следующими свойствами:

- коррелируют с активностью воспаления;

- могут преобладать в клинической картине болезни;
- являются факторами риска летальности, в первую очередь кардиоваскулярной (ОР=3,2510) и тяжёлых инфекционных осложнений.

- **Ревматоидные узелки:**

- Определяются приблизительно у 20 - 50% длительно болеющих РА.
- Отсутствие изменений кожи над ними, отсутствие спаянности с подлежащими тканями.
- Плотные и безболезненные на ощупь.
- Чаще локализуются в местах подверженных механическому воздействию (наружная поверхность локтевого отростка, сухожилий кисти, ахилловых сухожилий, волосистой части головы, крестца).
- Считается, что они представлены скоплением иммунных комплексов и реакции воспаления вокруг них.

- **Васкулит:**

- Дигитальный артериит, изъязвление кожи (в том числе гангренозную пиодермию), периферическая невропатия, васкулит внутренних органов (сердца, лёгких, кишечника, почек), пальпируемая пурпура, микроинфаркты в области ногтевого ложа, сетчатое ливедо.
- Ассоциируется с высокими титрами РФ и аЦЦП, выраженными эрозивными изменениями в суставах, наличием ревматоидных узелков и других внесуставных проявлений РА.

- Чаще у мужчин.

- **Сердечно-сосудистая система:**

- Поражение сердца - перикардит, миокардит, эндокардит, поражение клапанного аппарата. Перикардит чаще всего адгезивный, при высокой активности процесса - экссудативный. Особенности течения ревматоидного миокардита являются торпидное течение, положительная динамика по мере уменьшения активности РА под влиянием глюкокортикоидов. Эндокардит может привести к формированию пороков сердца.

- Поражение сосудов - раннее ускоренное развитие атеросклеротического процесса и как следствие инфарктов миокарда и головного мозга.

- **Легкие:**

- плеврит, интерстициальное заболевание лёгких, облитерирующий бронхолит, ревматоидные узелки в лёгких (синдром Каплана);
- при аутопсии изменения отмечается у 50% пациентов с РА;
- обычно поражение лёгких развивается в первые 5 лет от начала болезни;

- **Нервная система:**

- компрессионная невропатия (туннельный синдром), симметричная сенсорно-моторная невропатия, множественный мононеврит, шейный миелит.

- **Мышцы:**

- амиотрофия межкостных мышц тыла кистей, стоп, генерализованная амиотрофия, ревматоидная кахексия.

- **Глаза:**

- сухой кератоконъюнктивит

(проявление эписклерит, склерит, склеромалиция.

вторичного синдрома Шегрена),

■ **Почки:**

- нефриты, амилоидоз.

Амилоидоз развивается у лиц, длительно страдающих РА, с неконтролируемой высокой активностью болезни. Наиболее характерное проявление — протеинурия с развитием почечной недостаточности.

■ **Система крови:**

- анемия, тромбоцитоз, нейтропения.

IV. Особые клинические формы [6].

1. Синдром Фелти:

- это симптомокомплекс, а не заболевание;
- как правило проявляется у пациентов с длительно текущим серопозитивным РА;
- включает сочетание хронического артрита, спленомегалии и выраженной нейтропенией (менее 2000/мм³).

Частота (и тяжесть) внесуставных проявлений выше, чем при «классическом» течении серопозитивного РА [6].

2. Синдром Шегрена («сухой» синдром):

- в основе аутоиммунное поражение экзокринных желез;
- может сочетаться с системными заболеваниями соединительной ткани (чаще с РА), встречается идиопатический вариант (первичный синдром Шегрена);
- основные клинические проявления - кератоконъюнктивит (ощущение зуда, жжения, дискомфорт в глазах, чувство «песка в глазах», снижение остроты зрения) и ксеростомия (повышенная сухость слизистой ротовой полости вследствие недостаточного слюноотделения) [6].

3. Болезнь Стилла у взрослых:

- рецидивирующая фебрильная лихорадка;
- артрит;
- макулопапулезная сыпь;
- лабораторно - высокие показатели воспаления, отсутствие ревматоидного фактора [6].

Диагностика РА

I. Диагностические критерии:

1. Диагностические критерии американской ревматологической ассоциации (АРА) в 1987 г. (таблица 3).

Таблица 3 — Диагностические критерии РА (ACR 1987г.) [6]

Критерии:	Определение критерия:
Утренняя скованность	Утренняя скованность (суставов и околосуставных тканей), продолжающаяся не менее 1 часа
Артрит трех и более суставных областей	Припухание или выпот в области проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных, плюснефаланговых суставов
Артрит суставов	Припухание хотя бы одного из следующих суставов:

кости	проксимальных межфаланговых, лучезапястных, пястно-фаланговых.
Симметричный артрит	Одновременное поражение одинаковых суставных зон справа и слева - проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых или плюснефаланговых суставов
Ревматоидные узелки	Подкожные узелки, пальпируемые врачом на разгибательной поверхности предплечья вблизи локтевого сустава или в области других суставов
Ревматоидный фактор в сыворотке крови	Определение повышенных титров ревматоидного фактора в сыворотке крови любым методом, дающим менее 5% положительных результатов у здоровых лиц в популяции
Рентгенологические изменения	Типичные для РА рентгенологические изменения на переднезадней рентгенограмме кистей с лучезапястными суставами, которые включают эрозии, или неравномерную декальцификацию, локализованную в пораженных суставах или непосредственно на смежных суставах

Диагноз РА выставляется при наличии 4-х из 7 указанных критериев, причем критерии с 1 по 4 должны присутствовать не менее 6 недель. Информативность диагностических критериев повышается при использовании дополнительных тестов: исследование синовиальной жидкости, морфологическое исследование синовиальной оболочки [6].

2. Критерии классификации ревматоидного артрита (РА), установленные в 2010 Американской Коллегией Ревматологии/ Европейской Лигой против Ревматизма (таблица 4)

Пациенты, подлежащие обследованию по данному алгоритму:

- Лица, у которых есть хотя бы 1 пораженный сустав, с клинически установленным синовитом.
- В случае, если нет другого диагноза, объясняющего диагноз синовита.

Критерии классификации РА основываются на подсчете баллов (алгоритм балльной оценки).

Таблица 4 — Критерии РА (АСИ/EULAR 2010 г.) [6]

Критерии	Баллы
А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0—5 баллов)	
• 1 крупный сустав	0
• 2—10 крупных суставов	1
• 1—3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
• 4—10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
• >10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
В. Тесты на РФ и АЦЦП (0—3 балла, требуется как минимум 1 тест)	
• Отрицательный	0
• Слабо позитивны для РФ или <u>АНТ ЦП</u> (превышают верхнюю	2

<p>границу нормы, но не более чем в 3 раза)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высоко позитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы) 	3
<p>С. Острофазовые показатели (0—1 балл, требуется как минимум 1 тест)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нормальные значения СОЭ и СРБ • Повышение СОЭ или уровня СРБ 	0 1
<p>Д. Длительность синовита (0—1 балл)</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 6 нед • >6 нед 	0 1

Ревматоидный артрит подтвержден, если сумма коэффициентов факторов РА >

6.

Для оценки результатов должны использоваться диапазоны нормальных/патологических значений, установленные в лаборатории для используемых методов:

- Отрицательными считаются результаты ниже или эквивалентные верхней границе диапазона нормальных значений (ULN), установленного в лаборатории для используемого метода.
- Слабо положительными считаются результаты, превышающие ULN, но не более чем в 3 раза ($<3 \times \text{ULN}$);
- Сильно положительными считаются результаты, превышающие ULN более чем в 3 раза ($>3 \times \text{ULN}$);

Если выполняется только качественное определение РФ (т.е. результат анализа либо отрицательный, либо положительный), то положительный результат соответствует слабоположительному результату данного алгоритма.

АЦЦП - антитела к цитруллинированному пептиду, РФ - ревматоидный фактор, СРБ - С-реактивный белок, СОЭ - скорость оседания эритроцитов [6].

Категории суставов в критериях РА ACR/EULAR 2010 г.

1. Суставы исключения:

— не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, I запястно-пястных суставов и I плюснефаланговых суставов.

2. Крупные суставы:

— плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные.

3. Мелкие суставы:

— пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, II—V плюснефаланговые, межфаланговые суставы больших пальцев кистей, лучезапястное суставы.

4. Другие суставы:

— суставы, которые могут быть поражены при РА, но не включены ни в одну из перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудино-ключичный и др.) [6].

II. Лабораторная диагностика.

1. Общий анализ крови:

- гипохромная анемия,
- повышение СОЭ.

При синдроме Фелти - нетропения, при тяжелом течении возможны

тромбоцитоз и эозинофилия.

2. Биохимический анализ крови:

- увеличение СРБ.

При тяжелом течении возможны гипергаммаглобулинемия, снижение концентрации белков системы комплемента, повышение уровня трансаминаз (при поражении печени или гепатотоксичности лекарственных препаратов).

3. Иммунологические исследования.

Ревматоидический фактор (РФ):

- выявляется у 70-90% пациентов с РА;
- диагностический титр 1:64;
- у здоровых пациентов пожилого возраста - часто ложноположительное повышение [6].

Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (аЦЦП):

- обладают более высокими показателями чувствительности и специфичности в отличие от РФ;
- имеет большое значение для дифференциальной диагностики на ранней стадии заболевания;
- от 6 Ед/мл до 15 Ед/мл - слабо положительный результат, >16 Ед/мл - сильно положительный результат по данным иммуноферментного анализа.

Цитруллин не относится к стандартным аминокислотам, включаемым в белки при их синтезе, он образуется в результате последующей модификации аргинина.

Важность теста определения аЦЦП:

- появлением антител в сыворотке крови за 1 год до начала заболевания (чувствительность его на ранней стадии болезни достигает 75%);
- достаточной специфичностью для ревматоидного артрита (75-90%);
- определением АЦЦП у серонегативных по ревматоидному фактору пациентов;
- использованием для прогнозирования развития ревматоидного артрита - высокий титр АЦЦП ассоциирован с более тяжелым течением болезни (в частности, с более быстрым прогрессированием эрозивных изменений в суставах), а также с устойчиво высокой активностью РА.

4. Анализ синовиальной жидкости:

- имеет вспомогательное значение для дифференциальной диагностики;
- снижение вязкости, рыхлый муциновый сгусток, лейкоцитоз ($>6 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофиллезом (25-90%)[6].

III. Инструментальные методы диагностики.

Рентгенологическое исследование суставов кистей и стоп.

I стадия:

- Небольшой околосуставной остеопороз.
- Единичные кистовидные просветления костной ткани.
- Незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах.

II стадия:

- Умеренный (выраженный) околосуставной остеопороз.

- Множественные кистовидные просветления костной ткани.
- Сужение суставных щелей.
- Единичные эрозии суставных поверхностей (1-4).
- Небольшие деформации костей.

III стадия:

- Умеренный (выраженный) околосуставной остеопороз.
- Множественные кистовидные просветления костной ткани.
- Сужение суставных щелей.
- Множественные эрозии суставных поверхностей (5 и более).
- Множественные выраженные деформации костей.
- Подвывихи и вывихи суставов.

IV стадия:

- Умеренный (выраженный) околосуставной (распространенный) остеопороз.
- Множественные кистовидные просветления костной ткани.
- Сужение суставных щелей.
- Множественные эрозии костей и суставных поверхностей.
- Множественные выраженные деформации костей.
- Подвывихи и вывихи суставов.
- Костные анкилоз(ы).
- Субхондральный остеосклероз, остеофиты по краям суставных поверхностей[6].

Артроскопия:

- на ранних стадиях не позволяет провести четкой дифференциальной диагностики;
- в сочетании с биопсией синовиального слоя (по морфологическим изменениям) может иметь определенное прогностическое значение.

Костная денситометрия - метод диагностики остеопороза[6].

Лечение.

II. Немедикаментозное:

1. образ жизни - избегать факторов которые могут провоцировать обострение болезни.

- а) интеркуррентные инфекции;
- б) стресс;
- в) отказ от курения;
- г) поддержание нормальной массы тела;
- д) образование пациентов и их родственников в отношении заболевания и применяемой терапии.

2. Использование методов и средств реабилитации

При РА широко используют *физиотерапевтические методы, лечебную физкультуру, массаж, рефлекс- и психотерапию*. Чем ниже активность патологического процесса, тем более широко могут использовать названные методы.

При выраженном обострении артрита показаны *изометрические (статические) упражнения* в положении лежа или сидя, *кинезотерапия* (лечение движением) для здоровых суставов с целью сохранения в них максимального 29

объема движений. Вытяжение и упражнения с грузом в этой стадии противопоказаны.

Пациентам с выраженным болевым синдромом или синовитом может быть назначено ультрафиолетовое облучение (эритемные дозы), инфракрасная лазеромагнитотерапия, ультрафонофорез гидрокортизона, криотерапия (лечение холодом). Воздействие проводят на 2-3 наиболее пораженных суставах по 6-10 процедур на каждый.

Физические упражнения являются средством лечения РА. Если выполнять их регулярно, они могут помочь преодолеть боль и тугоподвижность, поддерживать силу и гибкость суставов. Они также улучшают кровообращение. Каждое упражнение повторяют 5-10 раз и выполняют их 1-2 раза в день.

3. Консервативная и ортопедическая хирургия[6].

III. Медикаментозное (рисунок 3).

Основная цель фармакотерапии РА - *достижение ремиссии* (или низкой активности) заболевания (*уровень доказательности А*), а также *снижение риска коморбидных заболеваний* (*уровень доказательности С*)

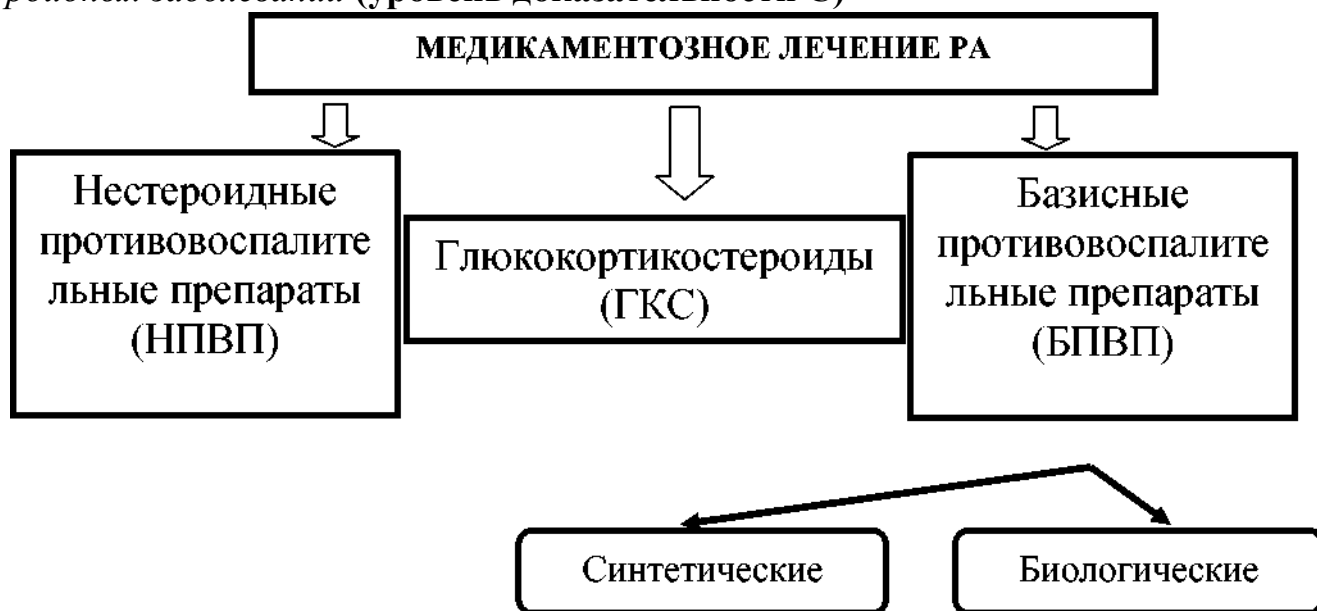


Рисунок 3. — Медикаментозное лечение РА

Принципы лечения РА основаны на обратимости процесса на ранних стадиях болезни и значительном успехе при агрессивном лечении на ранних сроках при первых проявлениях суставного синдрома.

Селективные:

- нимесулид
- мелоксикам
- целекоксиб
- эторикоксиб

Неселективные:

- диклофенак
- ибупрофен
- теноксикам

Рисунок 4. — Нестероидные противовоспалительные препараты

Основной механизм действия НПВП состоит в подавлении активности

фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего 2 изоформы - ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 - физиологический фермент, играющий роль в поддержании нормального гомеостаза: защите слизистой желудка, функции почек, агрегации тромбоцитов, дифференциации макрофагов. Экспрессия ЦОГ-2 индуцируется различными физиологическими и патологическими стимулами, обеспечивая синтез простагландинов (рисунок 4).

11111311 уменьшают выраженность боли и воспаление, но не предупреждают деструктивные процессы в суставах, вызванные провоспалительными цитокинами. Поэтому лечение должно обязательно считаться с БПВП.

Выбор лучшего 1111B11 обычно производят эмпирически с учетом индивидуальной чувствительности пациента, эффективности препарата, возможности развития побочных эффектов, сочетания с другими средствами, принимаемыми пациентом.

Суточные дозы НПВС: ацеклофенак 200 мг/сут внутрь или диклофенак 100-150 мг/сут внутрь или в/м, или ибупрофен 1200-2400 мг/сут внутрь, или мелоксикам 15 мг/сут внутрь или в/м, или нимесулид 200-400 мг/сут внутрь, или целекоксиб 400 мг/сут внутрь, или этодолак 600-1200 мг/сут внутрь.

1ри длительном приеме 1111B11 обязателен контроль форменных элементов крови, состояния свертывающей системы, функции почек и особенно слизистых желудка, даже если принимающий не предъявляет жалоб, так как проведение эндоскопического исследования (фиброгастродуоденоскопии) выявляет «немые» язвы, требующие соответствующей терапии [6].

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

К препаратам быстрого противовоспалительного действия относят глюкокортикостероидные гормоны (преднизолон и метилпреднизолон, триамцинолон, бетаметазон, гидрокортизон).

1ринципы применения ГКС:

- применение в низких/средних дозах в качестве комбинированной терапии (совместно с Б1В1) или монотерапии (при неэффективности Б1В1);
 - при высокой клинико-лабораторной активности могут применяться сверхвысокие дозы на короткий срок - *пульс терапия*;
- резкое снижение дозы ГКС или прекращение приема может спровоцировать «синдром отмены» - ступенчатая отмена;
 - но ГКС следует отменить как можно быстрее, насколько это возможно с клинической точки зрения;
- возможно применение локальных форм препаратов в качестве вспомогательного лечения;
- необходим контроль нежелательных реакций.

В период лечения глюкокортикостероидными гормонами необходим периодический контроль уровня сахара в крови, калия, кальция. Желательно ежегодное проведение денситометрии для выявления остеопении/остеопороза. В случае подтверждения такого диагноза в комплексное лечение включают специальные лекарственные средства.

Длительный прием глюкокортикостероидных гормонов, особенно в избыточной дозировке, может вызвать ожирение, повышение артериального давления, сахарный диабет, миопатию, остеопороз, недостаточность коры 31

надпочечников. Глюкокортикоиды могут спровоцировать активацию хронического инфекционного процесса (пиелонефрита, туберкулеза, гайморита, холецистита, хронической герпетической инфекции) [6].

БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Терапия БПВП должна проводиться *всем без исключения пациентам с РА и назначаться как можно раньше* (в пределах 3-6 мес. от момента развития симптомов болезни).

Во всех случаях лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности.

У пациентов с активным РА мониторинг эффективности терапии следует проводить часто (*каждые 1-3 мес*), и, если через 3 мес не наблюдается улучшения или цель лечения (ремиссия/низкая активность) через 6 мес не достигнута, терапию следует модифицировать. При достижении цели терапии мониторинг можно проводить реже (*каждые 6-12 мес*).

Только БПВП способны существенно влиять на механизмы развития РА и замедлить или затормозить прогрессирование заболевания. Клинический эффект на фоне применения препаратов базисной терапии развивается постепенно, обычно через несколько месяцев от начала приема. Срок приема препаратов неопределенно долго: либо до появления неблагоприятных эффектов, требующих отмены препарата, либо при его неэффективности. В случае развития ремиссии РА Только БПВП способны существенно влиять на механизмы развития РА и замедлить или затормозить прогрессирование заболевания. Клинический эффект на фоне применения препаратов базисной терапии развивается постепенно, обычно через несколько месяцев от начала приема. Срок приема препаратов неопределенно долго: либо до появления неблагоприятных эффектов, требующих отмены препарата, либо при его неэффективности. В случае развития ремиссии РА препараты базисной терапии не отменяются. Их продолжают принимать, несмотря на отсутствие активности процесса. При стойкой ремиссии допускается лишь уменьшение ежедневной дозы [6].

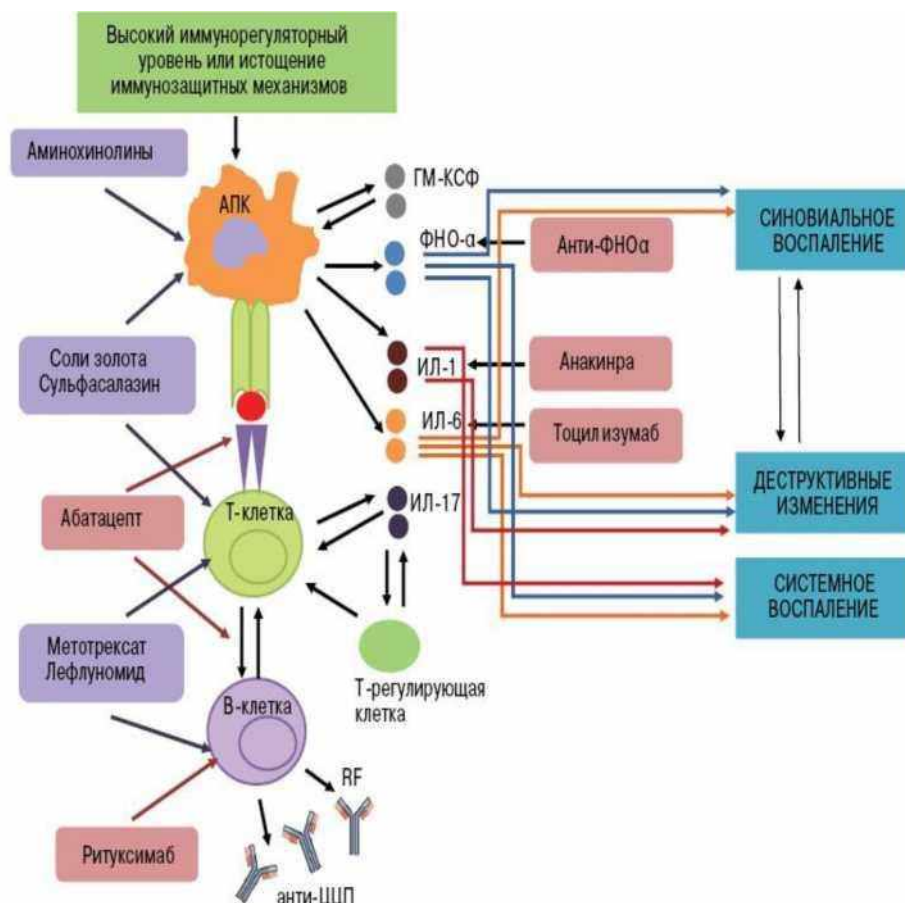


Рисунок 5. — Различные патофизиологические цели базисных антиревматических и биологических препаратов при РА (адаптировано по: van Vollenhoven R.F., 2009). АПК — антигенпрезентирующая клетка, ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, RF — ревматоидный фактор

Схематично механизм действия различных БПВП представлен на рисунке 5.

Среди побочных действий базисных противовоспалительных препаратов зафиксированы диспептические расстройства, изменения сетчатки, миастения гравис, синдром Гудпасчера, гепатит, цитопения, панкреатит, цирроз печени, легочный фиброз, нефропатия, почечная недостаточность, гипертензия, диарея, повышение уровня трансаминаз в крови, инфекция и другие.

Метотрексат (МТ) признан препаратом «первой линии» лечения активного РА.

Лечение МТ следует начинать с дозы 10-15 мг/неделю с увеличением по 5 мг каждые 2-4 недели до 25-30 мг/неделя в зависимости от эффективности и переносимости.

При недостаточной эффективности и переносимости перорального МТ, целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы препарата.

Так как метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, то обязательно принимают фолиевую кислоту (не менее 5 мг/неделю) в дни свободные от приема МТ.

При наличии противопоказаний для применения МТ (или недостаточной эффективности в первые 6 недель) в качестве компонента стратегии “первой линии” следует рассматривать **лефлуномид или сульфасалазин**.

У пациентов с ранним РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза, высокую активностью заболевания, и резистентных к монотерапии МТ,

целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП.

Применение биологических БПВП (генно-инженерно биологические препараты - ГИБП) рекомендуется при недостаточной эффективности (умеренная/высокая активность заболевания), монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и другими БПВП, которые должны применяться в адекватных дозах в течение > 3-х месяцев. Препараты выбора - ингибиторы фактора некроза опухоли - α (иФНО- α). Для увеличения эффективности терапии, ГИБП целесообразно сочетать с применением МТ [6].

Краткая характеристика БПВП - приложение В.

МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Среди препаратов для местной наружной терапии при РА известны почти все НПВП гели или мази, кремы, содержащие диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, индометацин.

Достаточно популярными среди пациентов с РА в амбулаторных условиях являются компрессы 50%-ного раствора димексида с противовоспалительными гелями (мазями). Димексид оказывает небольшое обезболивающее и противовоспалительное действие, к тому же он значительно увеличивает проницаемость кожи для лекарств, применяемых в составе компрессов.

При наличии припухлости суставов может использоваться метод внутрисуставного введения глюкокортикостероидов длительного действия - препаратов бетаметазона, метилпреднизолона и триамцинолона (дипроспан, депо-медрол, кеналог). При частом введении глюко-кортикоидов в полость сустава возможно негативное влияние последних на метаболизм хряща (введение не чаще чем 1 раз в 2-3 недели) [6].

Критерии эффективности терапии РА - приложение Г.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ КЛИНИЧЕСКИХ ДИАГНОЗОВ.

- Ревматоидный артрит серопозитивный, развёрнутая стадия, активность II, эрозивный (рентгенологическая стадия II), с системными проявлениями (ревматоидные узелки), АЦЦП (-), ФКП.
- Ревматоидный артрит серонегативный, ранняя стадия, активность III, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), АЦЦП (+), ФК1.
- Ревматоидный артрит серопозитивный, поздняя стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия III), активность II, с системными проявлениями (ревматоидные узелки, дигитальный артериит), АЦЦП (? — не исследовано), ФКIII, осложнения — синдром карпального канала справа, вторичный амилоидоз с поражением почек.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЙ В СУСТАВАХ

В дебюте РА поражение суставов (и некоторые другие клинические проявления) сходны с поражением суставов при других ревматических и не ревматических заболеваниях [6].

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

Системная красная волчанка. Симметричное поражение мелких суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов. Артрит недеформирующий (за исключением артрита Жакку). Возможен отёк мягких тканей, но внутрисуставной выпот минимален. Отмечают высокие титры АНФ (у 30% больных РА также выявляют АНФ), иногда — низкие титры

На рентгенограммах — отсутствие костных эрозий.

Подагра. Диагноз устанавливают на основании выявления кристаллов синовиальной жидкости или тофусах с характерным отрицательным днойным лучепреломлением при поляризационной микроскопии. При хронической форме возможно симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп с наличием тофусов, а также субкортикальные эрозии на рентгенограммах.

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

Анкилозирующий спондилит. Асимметричный моно- или олигоартрит крупных суставов (тазобедренных, коленных, плечевых), позвоночного столба, крестцово-подвздошных сочленений. Возможно вовлечение периферических суставов, экспрессия HLA-B27.

Реактивный артрит. Артрит олигоартикулярный и асимметричный, с преимущественным поражением нижних конечностей, экспрессия HLA-B27. Бывает вызван различными микроорганизмами (*Chlamydia*, *Ischerichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* и др.). Синдром Рейтера: уретрит, конъюнктивит и артрит. Боли в пяточных областях с развитием кератодермии на ладонях и подошвах, циркулярного баланита.

Бактериальный эндокардит. Поражение крупных суставов, лихорадка с лейкоцитозом, сердечные шумы. Обязательна культура крови всех больных с лихорадкой и полиартритом.

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

Септический артрит. Обычно моноартикулярный, но может быть и олигоартикулярным, с преимущественным поражением крупных суставов, может быть мигрирующим. Показано бактериологическое исследование крови и синовиальной жидкости. У больных РА существует повышенная склонность к развитию септического артрита.

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

Системная склеродермия. Феномен Рейно и уплотнение кожи, иногда артрит, обычно артралгии. Ограничение объёма движений, связанное с прикреплением кожи к подлежащей фасции.

Идиоматические воспалительные миопатии. Артрит с выраженным

синовитом обнаруживают редко. Воспаление мышц, характеризующееся проксимальной мышечной слабостью, повышением активности КФК и альдолазы, артралгиями и миалгиями, патологическими изменениями при электромиографии.

Смешанное заболевание соединительной ткани. В 60—70% случаев артрит может быть деформирующим и эрозивным. Характерные особенности СКВ, системной склеродермии и миозита, наличие АТ к РНП.

Лаймская болезнь. На ранних стадиях — мигрирующая эритема и сердечно-сосудистая патология, на поздних — интермиттирующий моно-или олигоартрит (у 15% больных может быть хроническим и эрозивным), энцефалопатия и невропатия. 5% здоровых людей имеют позитивные реакции на лайм-боррелиоз.

Ревматическая полимиалгия. Диффузная боль и утренняя скованность в осевых суставах и проксимальных группах мышц. Припухлость суставов выявляют реже. Выраженное повышение СОЭ. Редко возникает в возрасте моложе 50 лет. Выраженный ответ на глюкокортикоидную терапию. В 10—15% сочетается с гигантоклеточным артериитом.

Болезнь Бехчета. Необходима дифференциальная диагностика со склеритом при РА.

Амилоидоз. Периартикулярное отложение амилоида. Возможен выпот в полость сустава. Окрашивание аспирированной суставной жидкости конго красным.

Гемохроматоз. Увеличение костных структур второго и третьего пястно-фаланговых суставов. Повышение содержания железа и ферритина в сыворотке крови со снижением трансферрин-связывающей способности. На рентгенограммах может выявляться хондрокальциноз. Диагностируют с помощью биопсии печени.

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

Гипертрофическая остеоартропатия. Олигоартрит коленных, голеностопных и лучезапястных суставов, периостальное новообразование кости, глубокая и ноющая боль. Деформация пальцев в виде «барабанных палочек», связь с лёгочным заболеванием. Боль в конечностях при определённом положении.

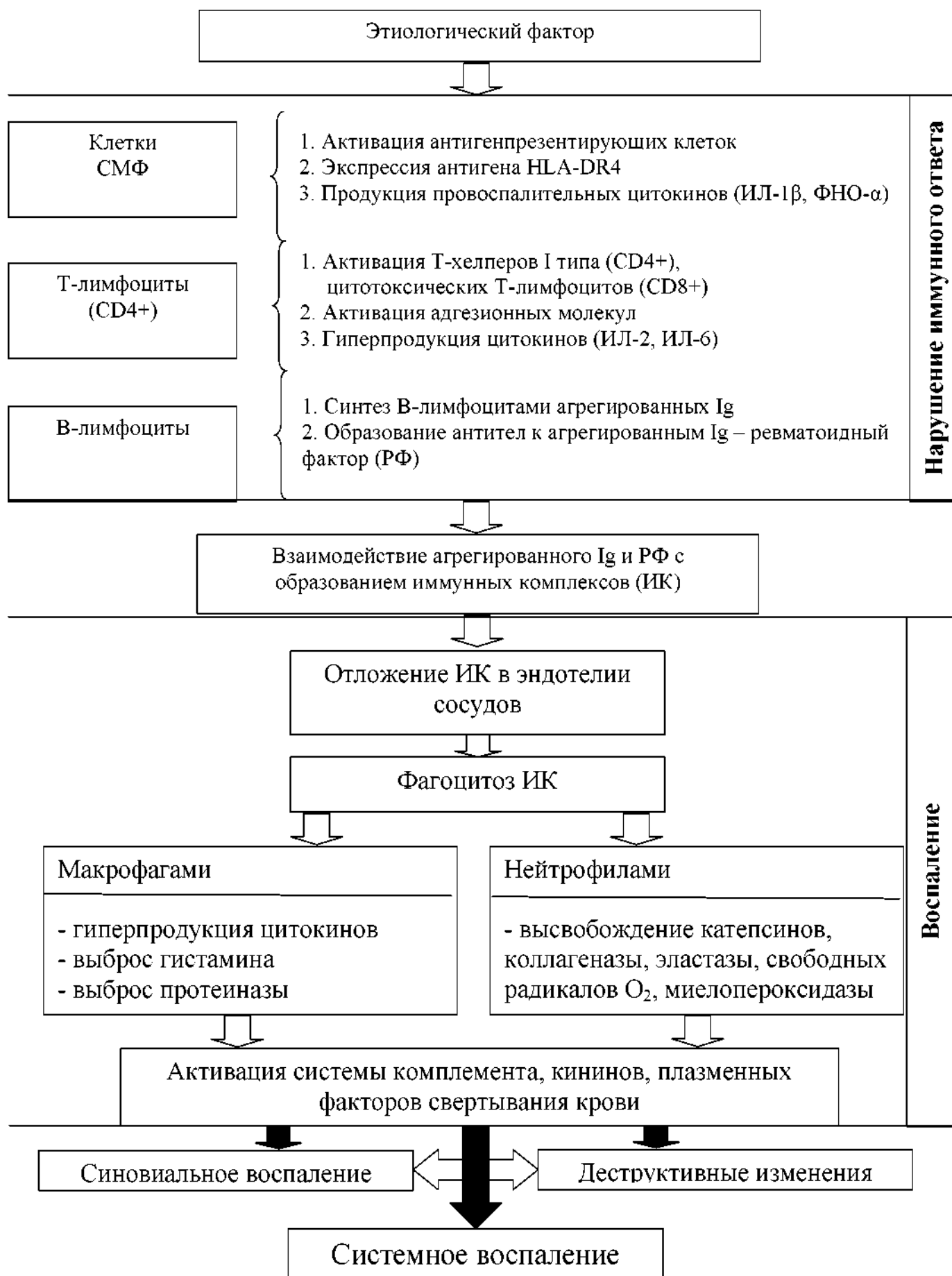
Мультицентрический ретикулогистиоцитоз. Дерматит, артрит, околоногтевые папулы, болезненный деструктивный полиартрит. Характерные изменения по данным биопсии поражённого участка кожи.

Рецидивирующий полихондрит. Распространённое прогрессирующее воспаление и деструкция хрящевой и соединительной ткани. Мигрирующий асимметричный и неэрозивный артрит мелких и крупных суставов. Воспаление и деформация хряща ушной раковины. Фибромиалгия. Распространённая мышечно-скелетная боль и скованность, парестезии, непродуктивный сон, усталость, множественные симметричные «триггерные» точки. Лабораторные тесты и исследование суставов — без патологии.

Наиболее часто необходимость в дифференциальной диагностике возникает в дебюте заболевания при поражении суставов в виде моно- и олигоартрита. При проведении дифференциальной диагностики необходимо в первую очередь обращать внимание на такие типичные признаки РА, как

симметричность артрита, преимущественное поражение суставов кистей, нарушением их функций, развитие эрозивного процесса в суставах кистей, наличие

РФ и (особенно) АЦЦП [6].



Приложение Б.

Таблица 5— Краткая характеристика базисных противовоспалительных препаратов [6]

Препарат	Время наступления эффекта	Доза	Наиболее частые побочные эффекты
Метотрексат	1-2 мес	Внутрь 7,5-15,0 мг/нед дробно (максимально - 17,5-25 мг/нед); фолиевая кислота - 1-5 мг/сут	Поражение ЖКТ, стоматит, сыпь, алоpecia, головная боль, поражение печени, редко миелосупрессия, гиперчувствительный пневмонит
Лефлуномид	1-2 мес	100 мг/сут в течение 3 сут, затем по 20 мг/сут	Поражение ЖКТ и печени, алоpecia, кожная сыпь, зуд, дестабилизация артериального давления, миелосупрессия
Гидроксихлорохин	2-6 мес	Внутрь 400 мг/сут (6 мг/кг в сутки) в 2 приема после еды	Редко сыпь, кожный зуд, диарея, ретинопатия, нейромиопатия
Сульфасалаз ин	1-2 мес	Внутрь 0,5 г/сут с постепенным увеличением до 2-3 г/сут в 2 приема после еды	Сыпь, миелосупрессия, поражение ЖКТ, гемолитическая анемия, повышение активности печеночных ферментов, олигоспермия
Инфлексимаб (иФНО-а)	2-4 нед, иногда после 1-й инфузии	В/в в дозе 3 мг/кг, затем повторно в той же дозе через 2 и 6 нед, затем каждые 8 нед; максимальная доза - 10 мг/кг каждые 4 нед	Постинфузионные реакции, инфекции (в том числе туберкулез, оппортунистические инфекции)
Адалимумаб (иФНО-а)	2-4 нед, иногда после 1-й инъекции	Подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед	смотри инфлексимаб
Этанерцепт (иФНО-а)	2-4 нед, иногда после 1-й инъекции	Подкожно в дозе 25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю	смотри инфлексимаб
Этанерцепт (иФНО-а)	2-4 нед (тах 16 нед), иногда после 2-й инфузии	В/в в дозе 500 или 1000 мг, затем повторно через 2 нед, затем через 24 нед	смотри инфлексимаб
Тоцилизумаб (блокатор рецептора ИЛ-6)	2 нед, иногда после 1-й инфузии	В/в в дозе 8 мг/кг, затем повторно через 4 нед	смотри инфлексимаб
Абатацепт (модулятор Т-клеточной костимуляции и)	2 нед, иногда после 1-й инфузии	В/в в зависимости от массы тела (<60 кг - 500мг; 60-100 кг - 750 мг; >100 кг - 1000 мг) через 2 и 4 нед после 1й инфузии, затем каждые 4 нед	смотри инфлексимаб
Ритуксимаб (анти В-клеточный)	3 нед	В/в 1000 мг 1 раз в 2 нед, курс 2 инфузии, повторное применение возможно	смотри инфлексимаб

агент)		через 6-12 мес и более после первого курса	
--------	--	--	--

Приложение В.

Таблица 6 — Критерии эффективности терапии ревматоидного артрита EULAR на основании DAS28 [6]

Конечное значение DAS 28	Уменьшение DAS 28		
	>1,2	0,6-1,2	<0,6
<3,2	Хороший эффект	Удовлетворительный эффект	Без эффекта
3,2-5,1	Удовлетворительный эффект	Удовлетворительный эффект	Без эффекта
>5,1	Удовлетворительный эффект	Без эффекта	Без эффекта

Приложение Г.

Таблица 7 — Степень активности системной красной волчанки (по В. А. Насоновой и М. Г. Астапенко, 1989г.)

Показатель	Степень активности		
	I	II	III
Гемоглобин (г/л)	Меньше 100	100-120	120 и больше
СОЭ (мм/ч)	45 и больше	30-40	16-20
Фибриноген (г/л)	Больше 6	5	4
у-глобулины (%)	25-35	24-25	20-23
ЛЕ-клетки (на 1000 лейкоцитов)	5 и более	1-2	Единичные или отсутствующие
Антинуклеарный фактор (титр)	128 и более	64	32
Антитела к ДНК (% связывания)	Выраженное	Умеренное	Незначительное

Таблица 8 — Система для определения активности системной красной волчанки SLEDAI [6]

Пораженная система органов/Проявления поражения	Счет, баллы
Поражение ЦНС	8
• судороги	8
• психоз	8
• общемозговые симптомы	8
• зрительные нарушения	8
• патология черепных нервов	8
• головные боли как проявление СКВ	8
• инсульт	8
Васкулит	8
Артрит	4
Миозит	4
Поражение почек	
• цилиндрурия	4
• гематурия	4
• протеинурия (более 0,5 г/сут)	4
• лейкоцитурия	4
Кожный высыпания	2
Алопеция	2
Язвенное поражение слизистых	2
Плеврит	2
Перикардит	2
Снижение уровня комплемента	2
Повышение титров анти-ДНК	2
Лихорадка	1
Тромбоцитопения	1
Лейкопения	1

Примечание: Для оценки активности по SLEDAI необходимо отмечать признаки СКВ, которые присутствовали у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней, независимо от степени их тяжести, улучшения или ухудшения состояния. По индексу SLEDAI выделяют следующие степени активности СКВ: нет активности (SLEDAI 0 баллов), низкая активность (SLEDAI 1-5 баллов), средняя степень активности (SLEDAI 6-10 баллов), высокая степень активности (SLEDAI 11-19 баллов) и очень высокая степень активности (SLEDAI >20 баллов). Увеличение SLEDAI между двумя визитами на 3-12 баллов интерпретируется как умеренное обострение, более чем на 12 баллов - как тяжелое обострение СКВ [6].

Практическая часть

1. Законспектировать теоретический материал, демонстрируемый преподавателем;
2. Заполнить схемы и таблицы раздаточного материала;
3. Освоить методику решения задач по теме занятия;
4. Курировать пациента, совместно с преподавателем;

5. Расшифровать рентгенограмму по теме занятия;

Контроль усвоения темы

1. Решение ситуационных задач по индивидуальному заданию;
2. Решение индивидуальных тестовых заданий;
3. Расшифровка контрольной ЭКГ.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ СРС

Время, отведенное на самостоятельную работу, может использоваться студентами на:

- подготовку к лекционным и практическим занятиям;
- подготовку к зачету и экзамену по учебной дисциплине;
- проработку тем (вопросов), вынесенных на самостоятельное изучение;
- изучение тем и проблем, не выносимых на лекции и практические занятия;
- решение ситуационных задач;
- выполнение исследовательских и творческих заданий;
- подготовку тематических докладов, рефератов, презентаций;
- выполнение практических заданий;
- конспектирование учебной литературы;
- оформление информационных и демонстрационных материалов (стенды, плакаты, графики, таблицы, газеты и пр.);
- составление тематической подборки литературных источников, интернет источников.

Основные формы организации СРС

- написание и презентация реферата;
- выступление с докладом;
- изучение тем и проблем, не освещенных на лекциях и семинарских занятиях;
- компьютеризированное тестирование;
- изготовление дидактических материалов.

Перечень заданий СРС:

- выполнение тестовых заданий (ЭУМК «Внутренние болезни и поликлиническая терапия» Режим доступа: <https://dl.gsmu.by/course/view.php?id=170>);
- выполнение научно-исследовательской работы;

Контроль СРС осуществляется в виде:

- тестирования;
- итогового занятия, коллоквиума в форме устного собеседования, письменной работы, тестирования;
- обсуждения рефератов;
- проверки рефератов;
- оценки устного ответа на вопрос или решения задачи на практических занятиях;
- контрольной работы.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И

ВЫПОЛНЕНИЮ УСРС

Рекомендуемыми формами организации УСРС являются:

1. написание реферата на заданную тему;
2. подготовка мультимедийной презентации по заданной теме;

Перечень заданий УСРС:

Темы рефератов / мультимедийных презентаций:

1. Системная красная волчанка, диагностика.
2. Дифференциальная диагностика болей в суставах

Формы контроля выполнения УСРС:

1. проверка и оценивание реферата по заданной теме;
2. проверка и оценивание мультимедийной презентации по заданной теме;
3. проверка и оценивание правильности решения ситуационных задач.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Диагностика и лечение острого пиелонефрита Д.А. Бешлиев, Л.А. Ходырева НИИ урологии Росмедтехнологии, Москва Трудный пациент Урология №12-13, том 5, 2007. с.5-8
2. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения пиелонефрита/ Методическое письмо для врачей. Т.В. Лаврентьева А.Ю. Бала 2017 г. Департамент здравоохранения Воронежской области БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1» ГБОУ Воронежский Государственный Медицинский Университет им. НН. Бурденко
3. Архипов, Е.В. Современные рекомендации по диагностике и лечению пиелонефрита с позиции доказательной медицины / Е.В. Архипов, О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, вып. 6. — С.115—120.
4. Маргиева Т. В., Комарова О. В., Вашурина Т. В., Зробок О. А., Сергеева Т. В., Цыгин А. Н. Рекомендации по диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей у детей. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (1): 17-21.
5. Избранные вопросы урологии: учеб.-метод пособие/Н.И. Симченко [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2021. — 220 с.
6. Моисеев, В. С. Внутренние болезни: Том 1: учебник: в 2 т. [Электронный ресурс]/ од ред. Моисеева В. С. , Мартынова А. И. , Мухина Н. А. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 960 с. Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970453148.html> Дата доступа: 17.05.2024.
7. Клинические рекомендации. Хронический пиелонефрит у взрослых 2016 Российское общество урологов 32с.
8. Внутренние болезни : учеб.-метод. пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 "Лечеб. дело", 179 01 04 "Мед.-диагност. дело" / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Гомел. гос. мед. ун-т", Каф. внутренних болезней № 2 с курсом ФПКип; Э. Н. Платошкин [и др.]. - Гомель : ГомГМУ, 2023. - 473 с. : ил., табл. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.
9. Внутренние болезни. В 2 т. Т. 1 [Электронный ресурс] : учебник / под ред. А. И. Мартынова, Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеева. - 4-е изд., перераб. - Москва :

ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 784 с. - Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970472316> - Дата доступа: 17.05.2024.

10. Внутренние болезни. В 2 т. Т. 2 [Электронный ресурс] : учебник / под ред. А. И. Мартынова, Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеева. - 4-е изд., перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 704 с. - Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970472323.html> - Дата доступа: 17.05.2024.

11. Арсентьева, И. Л. Общий осмотр пациента. Основы лечебного питания : учеб.-метод. пособие / И. Л. Арсентьева, Э. А. Доценко, Н. Л. Арсентьева ; Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. пропедевтики внутренних болезней. - Минск : БГМУ, 2021. - 20, [2] с.

12. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани : учеб.- метод. пособие / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. пропедевтики внутренних болезней ; М. Н. Антонович [и др.]. - Минск : БГМУ, 2023. - 26, [3] с.

13. Внутренние болезни и поликлиническая терапия : пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 02 «Педиатрия» и 1-79 01 04 «Мед.-диагност. дело» / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», 2-я каф. внутренних болезней ; В. Н. Волков [и др.]. - Гродно : ГрГМУ, 2020. - 419 с. : ил., табл. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

14. Дополнительные методы исследования в клинике внутренних болезней: практикум: учебно-методическое пособие [Электронный ресурс] / Э. А. Доценко [и др.]. - Минск : БГМУ, 2021. - 156 с. - Режим доступа: <http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/32900> - Дата доступа: 17.05.2024.

15. Друян, Л. И. Медицинская терминология в пропедевтике внутренних болезней : учеб.-метод. пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 «Лечеб. дело», 1-79 01 04 «Мед.- диагност. дело» / Л. И. Друян, А. Л. Калинин ; УО «Гомел. гос. мед. ун-т», Каф. пропедевтики внутренних болезней. - Гомель : ГомГМУ, 2021. - 203 с. : ил., табл., схемы. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

16. Клинические синдромы при заболеваниях органов кровообращения : учеб.-метод. пособие / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. пропедевтики внутренних болезней ; Э. А. Доценко [и др.]. - Минск : БГМУ, 2023. - 34, [3] с.

17. Корнелюк, Д. Г. Внутренние болезни, поликлиническая терапия и военно-полевая терапия [Электронный ресурс]: учеб.-метод. рек. для студентов, обучающихся по спец. 1-79 01 04 «Мед.-диагност. дело» / Д. Г. Корнелюк, Г. М. Варнакова ; УО «Гродн. гос. мед. ун-т», 2-я каф. внутренних болезней. - Электрон. текстовые дан. и прогр. (объем 2,21 Мб). - Гродно : ГрГМУ, 2020. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

18. Корнелюк, Д. Г. Первая помощь : пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 "Лечеб. дело", 179 01 04 "Мед.-диагност. дело", 1-79 01 05 "Мед.-психол. дело" / Д. Г. Корнелюк, Т. Г. Лакотко ; УО "Гродн. гос. мед. ун-т", 2-я каф. внутренних болезней. - Гродно : ГрГМУ, 2022. - 166

с. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

19. Копать, Т. Т. Симптоматология, диагностика, принципы лечения острых и хронических гломерулонефритов, пиелонефритов, хронической болезни почек : учеб.-метод. пособие / Т. Т. Копать, И. М. Змачинская ; Белорус. гос. мед. н-т, Каф. пропедевтики внутренних болезней. - Минск : БГМУ, 2023. - 28, [2] с.

20. Медицинская реабилитация : учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по специальностям «Лечеб. дело», «Мед.-диагност. дело» / В. Я. Латышева [и др.]. - Минск : Вышэйшая школа, 2020. - 350, [1] с.

21. Нечаев, В. М. Диагностика терапевтических заболеваний : учебник [Электронный ресурс] / В. М. Нечаев, И. И. Кулешова, Л. С. Фролькис. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 608 с. - Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970473382.html> - Дата доступа: 17.05.2024.

22. Пульмонология : нац. рук. : краткое изд. / под ред. А. Г. Чучалина ; подгот. под эгидой Рос. респиратор. о-ва и АСМОК. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 767 с., [12] цв. вкл. л. : фот., табл. - (Национальные руководства).

23. Симптоматология, диагностика, принципы лечения и профилактики ревматоидного артрита, реактивных артритов и остеоартритов : учеб.-метод. пособие / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. пропедевтики внутренних болезней ; Г. М. Хващевская [и др.]. - Минск : БГМУ, 2022. - 29, [2] с.

24. Сирош, О. П. Схема написания учебной истории болезни : метод. рек. / О. П. Сирош ; Белорус. гос. мед. ун-т, 2-я каф. внутренних болезней. - Минск : БГМУ, 2021. - 9, [2] с.

25. Сурмач, М. Ю. Порядок проведения экспертизы временной нетрудоспособности [Электронный ресурс] : пособие для студентов, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 «Лечеб. дело», 1-79 01 02 «Педиатрия», 1-79 01 04 «Мед.-диагност. дело», 1-79 01 05 «Мед.-психол. дело», 1-79 01 06 «Сестр. дело», для магистрантов, аспирантов / М. Ю. Сурмач, Е. В. Головкова ; УО «Гродн. гос. мед. ун-т», Каф. общественного здоровья и здравоохранения. - Электрон. текстовые дан. и прогр. (объем 3,34 Мб). - Гродно: ГрГМУ, 2020. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

26. Физикальные методы исследования : практикум / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. пропедевтики внутренних болезней ; Э. А. Доценко [и др.]. - 2-е изд., перераб. - Минск : БГМУ, 2022. - 154 с.

27. Формирование коммуникативных навыков у медицинских работников с высшим и средним специальным медицинским образованием : пособие / под ред. Е. М. Русаковой ; Е. М. Русакова [и др.]. - Минск : Альфа-книга, 2022. - 75 с.

28. Чучалин, А. Г. Пульмонология [Электронный ресурс] / под ред. Чучалина А. Г. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 768 с. - Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970453230.html> - Дата доступа: 17.05.2024.