

МИНИСТЕРСТВО СРЕДНЕГО И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**Донокулова Зебо Норкуловна**

**Магистерская диссертация**

**Поражение сердца при системной склеродермии  
на фоне лечения купренилом**

5А 720103 «Внутренние болезни»

**Руководитель: профессор Ризамухамедова М. З**

**Ташкент-2010**

# Оглавление

Актуальность проблемы.....	4
Цель исследования.....	6
Задачи исследования.....	6
Глава I Обзор литературы.....	7
Современные представления об этиологии, патогенезе системной склеродермии.....	10
Современные представления в лечении системной склеродермии.....	25
Глава II Материалы и методы исследования.....	32
Глава III Результаты исследований.....	40
Обсуждение.....	50
Выводы.....	59
Рекомендации.....	60
Список литературы.....	61

## Список сокращений

1. АНЦА - антинейтрафильные антитела
2. АЦА - антицентромерные антитела
3. АТА – антитопоизомерные антитела
4. АНФ – антинуклеарный фактор
5. АД – артериальное давление
6. ГКС – глюкокортикостероиды
7. ДМСО – диметилсульфоксид
8. ДМ – дерматомиозит
9. ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
10. ИЛ -интерлейкины
11. ЛЖ – левый желудочек
12. МПЖ – межпредсердная перегородка
13. МРТ - магниторезонансная томография
14. НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты
15. ПТИ – протрамбиновый индекс
16. РА - ревматоидный артрит
17. ССД - Системная склеродермия
18. СКВ - системная склеродермия
19. СР – синдром Рейно

**20.СОЭ – скорость оседания эритроцитов**

**21.ЭКГ – электрокардиограмма**

**22.ФВ - фракция выброса**

**23.ЭхоКС – эхокардиоскопия**

## Актуальность проблемы

Системная склеродермия (ССД)- прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространёнными вазоспастическими нарушениями по типу Синдрома Рейно, в основе которых лежат поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология по типу облитерирующего эндартериолита (1).

По частоте ССД занимает в группе диффузных болезней соединительной ткани второе место после СКВ. Первичная заболеваемость колеблется от 2,7 до 12 случаев на 1 млн. населения. Летальность колеблется от 1,4 до 5,3 на 1 млн населения. За последние десятилетия отмечается увеличение распространённости по ССД с 4 до 126 случаев на 1 млн. населения, что связано как с улучшением диагностики, так и истинным ростом заболеваемости. Женщины болеют в 3-7 раз чаще, чем мужчины. Иногда встречаются семейные случаи ССД. Продолжительность жизни больных со времени постановки диагноза значительно варьируют, составляя в среднем 5 лет.

Использование рациональной терапии позволяет увеличить 5 летнюю выживаемость больных с подострым течением ССД до 80%. В тоже время при хроническом течении ССД признана возможность полной клинико-лабораторной ремиссии. Однако в большинстве случаев ССД остаётся фатальным заболеванием. При остром течении заболевания через 7 лет все больные погибают, большинство - в первые 2 года, при хроническом течении через 20 лет живы около 90% больных, при подостром 50%.

Поражение сердца при ССД колеблется от 16% до 90%. Возможно поражение всех трёх оболочек сердца с преобладающими изменениями миокарда по типу «первичного» склеродермического кардиосклероза, нарушениями

ритма. По данным патологоанатомических исследований, поражение сердца, не связанная с патологией лёгких или почек, встречается довольно часто (70% случаев), однако клинические проявления сердечной патологии у больных выражены весьма незначительно (1).

Выделяют раннюю, более обратимую фазу поражения миокарда, предшествующую развитию фиброза. С целью предотвращения более тяжелых и не обратимых изменений миокарда, которые в дальнейшем могут привести к поражению проводящей системы сердца, поражению коронарных сосудов и сердечной недостаточности, необходимо выявлять поражение миокарда именно на ранней стадии и проводить целенаправленную терапию. Это в свою очередь влияет не только на течение заболевания в целом, но и на дальнейший прогноз.

### **Цель исследования:**

Изучить особенности поражения сердца (клиническую картину, лабораторные и функциональные показатели) у больных с ССД, а также изучить влияние препарата Купренил на сердечнососудистую систему в процессе лечения.

### **Задачи исследования:**

1. Определить основные клинико-лабораторные и инструментальные признаки поражения сердца при ССД.
2. Изучить состояние центральной гемодинамики у больных ССД с поражением сердца.
3. Определить сочетание CREST –синдрома с поражением сердца.
4. Определить влияние препарата купренил на поражаемость сердечно-сосудистой системы при ССД.

## Глава I

### Обзор литературы

#### Современные представления об этиологии, патогенезе и особенности клинических проявлений системной склеродермии

*Системная склеродермия (ССД)*, или системный склероз, — прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорнодвигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно. В основе заболевания лежат поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология по типу облитерирующей микроангиопатии (1, 5, 8).

Еще в 1985 г. известный английский ревматолог Е. Байотерс писал: "Системная склеродермия — загадка нашего поколения, драматичная и неожиданная при появлении, уникальная и мистическая в своих клинических проявлениях, прогрессирующая и упорно сопротивляющаяся лечению, приводящая в отчаяние и пациентов и врачей...". За последние десятилетия произошел значительный прогресс в представлениях о ССД, которая на сегодня может быть охарактеризована как хорошо изученная с клинических позиций яркая и своеобразная нозологическая форма с выраженной гетерогенностью и уникальным патогенезом (1,12).

#### *Эпидемиология*

Первичная заболеваемость ССД, по имеющимся статистическим данным, составляет 2,7—12 случаев на 1 000 000 населения в год. ССД распространена по всему Земному шару. Женщины болеют в среднем в 7 раз чаще, чем мужчины; у детей и у взрослых старше 45 лет преобладание женского пола менее выражено. Заболевание чаще диагностируется в

возрасте 30—50 лет, однако его начальные проявления нередко относятся к более раннему периоду(32).

### *Этиология.*

ССД сложна и недостаточно изучена. Предполагается мультифакториальный генез ССД, обусловленный взаимодействием неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов с генетической предрасположенностью к заболеванию. Наряду с ранее обсуждавшейся ролью инфекции (вирусной и др.), охлаждения, вибрации, травм, стресса и эндокринных сдвигов в последнее время особое внимание обращено на триггерное действие химических агентов (промышленных, бытовых, алиментарных) и отдельных лекарственных средств, наиболее демонстративное в случаях индуцированной склеродермии(16). Благодаря современным исследованиям расшифрованы и некоторые генетические механизмы предрасположенности к ССД, что ранее аргументировалось наличием семейных случаев ССД и близких заболеваний, увеличением иммунных и других сдвигов у здоровых родственников пробандов.

Подтверждено наличие хромосомной нестабильности у больных ССД. Выявлено сочетание определенных антигенов и аллелей системы гистосовместимости (HLA) с ССД: HLA-A9, B8, B35, DR1, DR3, DR5, DR11, DR52 и C4A, варьирующее в разных популяциях, что, по современным данным, может быть связано с хромосомным дефектом теломер. Среди различных групп вирусов обращено внимание на цитомегаловирусную инфекцию как возможный триггер васкулопатии при ССД и других аутоиммунных болезнях(34,11). Новая теория микрохимеризма о роли фетальных прародительских клеток в генезе ССД рассматривает развитие аутоиммунных болезней с позиций трансплантационной биопсии(3).

## *Патогенез*

Основу патогенеза ССД составляют нарушения иммунитета, фиброобразования и микроциркуляции, взаимодействующие на уровне основных клеточных (иммунокомпетентные клетки—фибробласты—эндотелий—клетки крови) и рецепторно-лигандных систем (молекулы адгезии, факторы роста, интерлейкины и др.)(2).

У больных ССД выявляется широкий спектр разнообразных нарушений клеточного и гуморального иммунитета, включая признаки Т-клеточной активации и дисрегуляции в системе Th1- и Th2-клеток, повышение экспрессии отдельных иммунорегуляторных и фиброгенных цитокинов; обнаружение специфических антинуклеарных и антинуклеоларных аутоантител — антицентромерных (АЦА), антитопоизомеразных (АТА) или анти-Sc1-' 70- и РНК-антител, а также антинейтрофильных цитоплазматических (АНЦА), антиэндотелиальных, антител к различным компонентам соединительной ткани и др (3).

Изменения метаболизма соединительной ткани с повышением коллагено- и фиброобразования определяют по существу нозологическую специфику заболевания(43). Выявлены фенотипически устойчивая гиперактивность фибробластов, структурные и функциональные аномалии клеточных мембран и рецепции, что позволяет предполагать также системную мембранную патологию.

Обсуждается возможность первичного, или индуцированного, метаболического дефекта фибробластов, реализующегося при воздействии дополнительных экзогенных стимулов. Таким дефектом может быть недавно идентифицированный у Tsk-1 мышей (экспериментальная модель ССД) мутантный ген фибриллина, что нашло косвенное подтверждение при обследовании полуизолята индейского племени в Оклахоме, у которого распространенность ССД в 50 раз выше, чем в популяции. Привлекают

внимание и современные исследования нарушений апоптоза при ССД как возможного фактора селекции фенотипа фибробластов с повышенным биосинтезом коллагена и других компонентов соединительной ткани. Как известно, ССД является уникальной природной моделью генерализованного фиброза, изучение механизмов которого имеет общее клиническое значение(38,40).

Важным звеном патогенеза и морфогенеза ССД является нарушение микроциркуляции с активацией и пролиферацией эндотелия и гладкомышечных клеток, редупликацией базальных мембран, утолщением стенки и сужением просвета микрососудов, вазоспазмом, агрегацией форменных элементов, стазом, деформацией и редукцией капиллярной сети (облитерирующая микроангиопатия)(17).

Повреждение эндотелия в свою очередь ведет к дальнейшей активации иммунной системы и фибробластов, что наряду с каскадными нарушениями микроциркуляции лежит в основе развития порочного круга патологических реакций и прогрессирования болезни. Полипотентные функции эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов требуют дальнейшего изучения как и проблема сложных межклеточных коопераций, осуществляющихся с участием молекул адгезии (селектины, ELAM-1, VCAV-1 и TCAM-1), факторов роста — трансформирующего, тромбоцитарных и фибробластных (TGFr, PDGF, rFGF); фактора некроза опухоли (TNFct), эндотелина-1 и других вазоактивных пептидов, интерферонов и интерлейкинов 1, 2, 4, 6, 8 и 17, часть из которых обладает фиброгенным эффектом(14).

Большую научную и практическую значимость представляют установленные ассоциации между специфическими для ССД аутоантителами, генетическими маркерами и определенными клиническими характеристиками ССД. Так, АЦА сочетаются с маркерами HLA-DR1, DR4, лимитированным поражением кожи, легочной гипертензией и хроническим течением, а АТА — с DR3, DR5, DQ7, диффузным поражением кожи,

фиброзом легких и быстро прогрессирующим течением ССД. Антитела к РНП часто встречаются при подостром течении и перекрестных формах ССД(2). Выявленные клиникоиммунологические ассоциации позволяют предполагать, что носительство определенных антигенов HLA предрасполагает к продукции собственных ССД аутоантител и формированию клинических синдромов и субтипов заболевания(19)

### **Клиническая картина**

ССД отличается большой полиморфностью и полисиндромностью, отражая системный характер заболевания и варьируя от маломанифестных, относительно благоприятных форм до генерализованных, быстро прогрессирующих и фатальных. ССД развивается чаще исподволь: появляются вазоспастические нарушения по типу синдрома Рейно, артралгии или тенденция к контрактурам, уплотнение кожи и подлежащих тканей, позднее выявляется патология внутренних органов. Реже заболевание начинается с прогрессирующего генерализованного поражения кожи (плотный отек, индукция) и/или висцеральных поражений, которые в дальнейшем могут доминировать в картине ССД (41,35)

*Поражение кожи.* Поражение кожи, характерным образом меняющее внешний облик, наблюдается у преобладающего большинства больных и является одним из ведущих диагностических признаков заболевания. Типичные склеродермические изменения, проходящие стадии плотного отека, индукции и атрофии с преимущественной локализацией на лице и кистях, нередко сочетаются с сосудистой патологией и трофическими нарушениями (изъязвления, гнойники, деформация ногтей, облысение)(11). Характерна маскообразность лица, первоначально за счет плотного отека, а затем индукции и частичной атрофии тканей: отмечаются кисетообразные морщины вокруг рта, уплотнение и натяжение кожи. При хроническом течении нередки телеангиэктазии, которые локализуются преимущественно на лице, слизистой губ, иногда языка и твердого неба, на груди, спине,

конечностях(9). Склеродактилия — уплотнение (плотный отек и индурация) кожи кистей с нарастающим ограничением движений и развитием контрактур, является характерным признаком заболевания, позволяющим наряду с маскообразностью поставить диагноз уже при первом взгляде на больного. Для ранней диагностики необходимо ориентироваться на начальные изменения по типу плотного отека, особенно пальцев кисти, приобретающих «сосискообразный» вид. При быстро прогрессирующей ССД развивается практически тотальное поражение кожи, включая кожу туловища и конечностей; характерно преобладание индуративных изменений(47).

Нередко при ССД наблюдаются очаговая или диффузная гиперпигментация кожных покровов наряду с участками гиперпигментации, а также повышенная сухость кожи, явления гиперкератоза и трофические нарушения (изменения ногтей, выпадение волос и др.) (30). У отдельных больных ССД, чаще с ювенильной формой заболевания, отмечается очаговое поражение кожи по типу ограниченной склеродермии. У некоторых больных наблюдается одновременное поражение слизистых оболочек (хронический конъюнктивит, атрофический или субатрофический ринит, стоматит, фарингит) и желез. Возможно сочетание ССД с синдромом Шегрена(23).

В зависимости от степени распространенности изменений кожи (преимущественно индурации) выделяют 2 основные клинические формы ССД: 1) лимитированную, при которой поражаются кисти и лицо; 2) диффузную, при которой процесс распространяется также и на туловище. Последняя часто ассоциируется с быстро прогрессирующим течением заболевания. У отдельных больных поражение кожи может быть слабовыраженным или отсутствовать (висцеральная форма) (25).

*Синдром Рейно* — одно из наиболее частых (95%), нередко первоначальных и генерализованных проявлений ССД. У больных ССД вазоспастические нарушения распространяются на кисти, стопы; нередко

чувство онемения и побеления отмечается и в области губ, нижней части лица, кончика языка; синдром Рейно лежит в основе мигренеобразных болей в голове. Наблюдается и висцеральная локализация вазоспастических нарушений в легких, сердце, почках и др. При прогрессировании синдрома Рейно развиваются сосудисто-трофические изменения и ишемические некрозы (дигитальные, висцеральные), начальная гангрена конечностей(17).

Поражение опорно-двигательного аппарата проявляется суставным и мышечным синдромами, остеолитом и кальцинозом, что наряду с поражением кожи и синдромом Рейно создает картину характерного для ССД периферического симптомокомплекса.

*Суставной синдром* по частоте выходит на первый план и нередко является одним из начальных признаков заболевания (уступая в этом отношении лишь синдрому Рейно), поэтому играет важную роль в ранней диагностике ССД(21). Может проявляться полиартралгиями, своеобразным (склеродермическим) полиартритом с преобладанием экссудативно-пролиферативных (ревматоидоподобный артрит или фиброзно-индуративных изменений и периартритом с развитием контрактур. От РА поражение суставов при ССД отличается преобладанием фиброзных изменений и отсутствием выраженной деструкции суставов. Возможно сочетание ССД с РА (так называемый перекрестный синдром: ССД + РА)(50).

*Поражение скелетных мышц.* При ССД возможны проявления в виде: 1) фиброзного интерстициального миозита или миопатии с разрастанием соединительной ткани и атрофией собственно мышечных волокон; 2) полимиозита (ПМ) с дегенеративно-некротическими изменениями в мышечных волокнах и последующим склерозом. Первый вариант встречается наиболее часто, хотя клинически он не так ярок, как второй, который в выраженных случаях характеризуется мышечной слабостью и нарушениями движения, свойственными ДМ или ПМ, и может рассматриваться как overlap-синдром (ССД + ДМ/ПМ) (47).

*Поражение костей.* Характерная для ССД костная патология в виде остеолита чаще ногтевых фаланг обусловлена главным образом сосудисто-трофическими нарушениями, хотя не исключены изменения и в собственно коллагеновой матрице кости. Проявляется клинически в виде характерного укорочения и деформации пальцев рук и ног. Остеолит практически не наблюдается при других диффузных болезнях соединительной ткани и редок при другой патологии, что позволяет высоко оценить его диагностическое и дифференциально-диагностическое значение (26).

*Кальциноз* мягких тканей преимущественно в области пальцев рук и периартикулярно (синдром Тибьержа-Вейссенбаха) является важным клинико-рентгенологическим признаком заболевания, позволяющим иногда диагностировать ССД на основании данных рентгенографии. Кальциноз мягких тканей является частью CREST – синдрома, обозначающего сочетание кальциноза, синдрома Рейно, поражения пищевода, склеродактилии, и телеангиэктазии как вариант ССД с хроническим течением и лимитированным поражением кожи (34).

Для ССД характерна *висцеральная патология*, нередко определяющая тяжесть состояния и прогноз болезни.

*Поражение пищеварительного тракта.* Наиболее часто (в 60-70 % случаев) наблюдается поражение пищевода и кишечника, имеющее столь четко очерченную и своеобразную клинико-рентгенологическую картину, что по своей диагностической значимости выходит на первый план среди других висцеральных проявлений ССД(36).

Поражение пищевода, который более часто и рано вовлекается в патологический процесс, отличается картиной своеобразного эзофагита: дисфагия, диффузное расширение пищевода, сужение в нижней трети, ослабление перистальтики и ригидность стенок, явления рефлюкс-эзофагита;

возможно развитие пептических язв, стриктур, грыжи пищеводного отверстия(37).

Менее известна патология кишечника, для которой характерны явления склеродермического дуоденита, синдром нарушения всасывания (спруподобный синдром) – при преимущественном поражении тонкого кишечника; упорные запоры, иногда с явлениями частичной рецидивирующей непроходимости – при поражении толстой кишки (52). Рентгенологически отмечается саккуляция, реже – другие изменения кишечника.

*Поражение органов дыхания* отмечается примерно у 70% больных и характеризуется развитием фиброзирующего альвеолита и диффузного пневмофиброза (компактного, реже – кистозного) с преимущественной локализацией в базальных отделах легких, а также наличием спаечного процесса и утолщением плевры. Клинические признаки пневмосклероза в начальной стадии незначительны или отсутствуют, в то время как функциональные нарушения и рентгенологические признаки уже имеются, поэтому рекомендуется использование этих методов исследования для ранней диагностики склеродермического пневмофиброза(45).

Бронхоальвеолярный лаваж способствует уточнению активности процесса в легких. У части больных при хроническом течении ССД, в том числе без выраженных признаков пневмосклероза, является легочная гипертензия, что обусловлено преимущественно сосудистой патологией. При выраженном пневмосклерозе развиваются бронхоэктазы, эмфизема, перифокальные пневмонии(42). Встречаются также такие тяжелые легочные осложнения, как разрыв субплевральных кист и пневмоторакс, абсцедирование, развитие рака легких на фоне склеродермического пневмосклероза.

*Поражение сердца*, особенно миокарда, является ведущим висцеральным признаком склеродермии как по частоте, так и по значимости; кроме того,

это основная причина внезапной смерти больных ССД. В основе кардиальной патологии лежат свойственные заболеванию процессы фиброобразования наряду с поражением мелких сосудов и нарушением микроциркуляции (при интактности основных коронарных артерий), которые приводят к развитию зон ишемии и некоронарогенного кардиосклероза(37). Нередко отмечаются увеличение сердца, нарушения ритма и проводимости, снижение сократительной функции миокарда, иногда зоны адинамии (при рентгенокимографии) и инфарктоподобные изменения на ЭКГ.

Дополнительные инструментальные исследования, включая суточный мониторинг ЭКГ, эхокардиографию, вентрикулографию, сцинтиграфию миокарда, способствуют ранней диагностике поражения сердца, выявлению дефектов перфузии, в том числе при нормальной ЭКГ, прогностически неблагоприятных форм нестабильности миокарда, скрытой сердечной недостаточности(24).

Поражение эндокарда клапанов сердца может вести к образованию склеродермического, чаще митрального, порока сердца, который отличается от ревматического менее выраженным обезображиванием клапанов и как следствие известной "доброкачественностью" течения с редким развитием декомпенсации. Клинические симптомы и рентгенологическая картина порока не всегда отчетливы в связи с одновременным поражением миокарда, реже перикарда(12). У отдельных больных выявляется пролапс митрального клапана.

Перикардит как проявление полисерозита обычно нерезко выражен. Рентгенологически у части больных обнаруживаются плевроперикардальные спайки. При эхокардиографии отмечаются утолщение оболочки и наличие небольшого количества жидкости. Морфологически в отдельных случаях наблюдается картина серозно-фибринозного перикардита(24).

*Поражение почек* клинически выявляется у 10— 20% больных, варьируя от острых фатальных до хронических субклинически протекающих форм. Функциональные и особенно морфологические исследования повышают частоту выявления почечной патологии. Острая нефропатия (истинная склеродермическая почка) характеризуется бурным развитием почечной недостаточности вследствие генерализованного поражения артериол и других сосудов почек с возникновением кортикальных некрозов. Клинически внезапно появляются нарастающая протеинурия, изменения в осадке мочи, олигурия нередко в сочетании с артериальной гипертензией, ретино- и энцефалопатией. У отдельных больных возможно развитие прогрессирующего АНЦА- положительного гломерулонефрита(43). Чаще при ССД отмечается поражение почек по типу хронической нефропатии, протекающей субклинически (преимущественно функциональные нарушения) или с умеренной лабораторной и клинической симптоматикой. Морфологически, помимо сосудистой патологии и поражения клубочков, выявляются умеренные изменения канальцев и стромы. 15-летняя выживаемость больных ССД без поражения почек составляет 72%, а при наличии поражения почек — 13%, причем при острой нефропатии уже 5-летняя выживаемость равнялась 23%(50). В настоящее время острая склеродермическая нефропатия развивается реже, что позволяет предполагать превентивный эффект современной фармакотерапии (D-пеницилламин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ и др.)(33).

Неврологическая и эндокринная симптоматика также в значительной степени связана с сосудистыми и фиброзными изменениями соответствующих структур. Возможно развитие тригеминальной сенсорной невропатии, чаще в рамках полиневритического синдрома (полиневропатии).

*Общие проявления.* Наиболее характерна значительная потеря массы тела, наблюдающаяся в период генерализации или быстрого прогрессирования болезни. Лихорадочная реакция обычно маловыражена.

### ***Лабораторные исследования***

Данные лабораторных исследований имеют относительную диагностическую ценность. Исключение составляют специфические для ССД аНТН-ScI-70-антитела, ALIA и анти-РНП-антитела, причем первые характеризуют острое течение заболевания и диффузную форму склеродермии, антитела к центромерам встречаются преимущественно при лимитированной форме и хроническом течении ССД, а антитела к РНП — при подостром течении и перекрестных формах ССД. Периферическая кровь изменена мало: лишь у отдельных больных отмечаются гипохромная анемия, лейкопения, несколько чаще лейкоцитоз.

Повышенная СОЭ наряду с С-реактивным белком (С-РБ), увеличением содержания фибриногена, серомукоида и аг-глобулинов отражают преимущественно воспалительную активность патологического процесса. Нередко наблюдаются гипергаммаглобулинемия, обуславливающая гиперпротеинемию, наличие ревматоидного фактора (в 40—50% случаев), антинуклеарного фактора или антинуклеарных антител (в 90—95%), вышеупомянутые аНТН-ScI-70-антитела и АЦА. При ССД обнаруживаются также антитела к эндотелию, коллагену, АНЦА и др(6).

В последние годы все более широкое применение находит метод широкопольной капилляроскопии ногтевого ложа: при ССД отмечаются расширение и извитость капиллярных петель, уменьшение числа капилляров ("аваскулярные поля"), геморрагии и др(24).

## *Классификация*

В зависимости от распространенности кожного синдрома и наблюдающихся симптомокомплексов выделяют 5 клинических форм ССД: 1) диффузную (генерализованное поражение кожи и характерные висцеральные поражения — пищеварительный тракт, сердце, легкие и почки); 2) лимитированную (повреждение кожи преимущественно на кистях и лице), или CREST-синдром, названный в соответствии с начальными буквами основных его проявлений: кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиэктазии, имеющий более доброкачественное хроническое течение; 3) overlap-, или перекрестный, синдром — сочетание ССД с признаками ДМ, РА или системной красной волчанки; чаще при подостром течении заболевания; 4) преимущественно висцеральную (преобладает поражение внутренних органов — сердца, легких, пищеварительного тракта, почек и сосудов, а изменения кожи минимальны или отсутствуют), она встречается реже, 5) ювенильную с началом заболевания до 16 лет, имеющую особую клиническую картину (нередко очаговое поражение кожи и гемиформа, стертый синдром Рейно, но выражен суставной синдром с развитием контрактур, иногда аномалии развития конечности — особенно при гемиформе)(21).

Отмечаются относительно скудная висцеральная патология с преобладанием функциональных нарушений, преимущественно хроническое течение и благоприятная эволюция у отдельных больных (с регрессией кожной и висцеральной симптоматики). Однако у 1/3 больных чаще на начальном этапе заболевания в подростковом возрасте наблюдаются подострое течение и overlap-синдром, что требует более активной терапии(37).

Различают 3 основных варианта течения ССД:

острое (сравнительно редкое),

подострое

хроническое.

Они отличаются друг от друга активностью и быстротой прогрессирования процесса, степенью выраженности и характером периферических и висцеральных проявлений болезни, что подтверждается в большинстве случаев различием лабораторных и морфологических тестов.

Для *хронического течения* характерны прогрессирующие на протяжении ряда лет вазомоторные нарушения по типу синдрома Рейно и обусловленные им выраженные трофические расстройства наряду с постепенно развивающимся уплотнением кожи и периартикулярных тканей, образованием контрактур, остеолитом, медленно прогрессирующими склеротическими изменениями внутренних органов (пищевод, легкие, сердце и др.) и легочной гипертензией у ряда больных. Лабораторные показатели чаще в пределах нормы, за исключением склонности к гипергаммаглобулинемии и наличия АЦА(43).

*Подострое* течение характеризуется наличием плотного отека кожи с последующей индурацией, рецидивирующего полиартрита (иногда по типу ревматоидного), реже полимиозита, полисерозита, висцеральной патологии (фиброзирующий альвеолит с развитием пневмосклероза, интерстициальный миокардит и кардиосклероз, склеродермический эзофагит, дуоденит, реже почечная патология по типу хронического гломерулонефрита). При этом варианте течения наиболее часто выявляется увеличение СОЭ, содержания С-РБ, фибриногена,  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов, наличие антинуклеарного и ревматоидного факторов(41,52).

*Острая* (злокачественная) склеродермия отличается необычайно быстрым (уже в 1-й год болезни) прогрессирующим развитием фиброза кожи, подлежащих тканей и внутренних органов наряду с сосудистой патологией, включая нередкое поражение почек по типу острой нефропатии (истинной склеродермической почки). У части больных наблюдаются увеличение СОЭ,

содержания С-РБ, фибриногена, белковые и иммунологические сдвиги, из которых наиболее характерно повышение aНТН-ScI-70 (АТА)-антител. Раннее острое течение нередко заканчивалось летальным исходом; современная активная терапия улучшила прогноз этой тяжелой категории больных(15).

Следующим параметром являются стадии заболевания, позволяющие оценить этап и динамику болезни в процессе длительного наблюдения. Выделены 3 стадии ССД:

I — начальная, когда выявляются 1—3 локализации болезни;

II — генерализации, отражающая системный полисиндромный характер процесса;

III — поздняя (терминальная), когда уже имеется недостаточность одного органа (сердце, легкие, почки) или более.

В настоящее время при раннем и адекватном лечении больного прогрессирование процесса может быть замедлено, однако различия в эволюции и основных проявлениях ССД сохраняются(20).

На основании клинических и лабораторных данных условно выделены 3 степени активности заболевания: I — минимальная, II — умеренная, III — максимальная. Острому и подострому течению ССД свойственна III степень активности, II — чаще наблюдается при подостром течении и обострении хронического течения, I — преимущественно при хроническом течении заболевания или может отражать положительный эффект терапии при подостром течении ССД.

Общепринятые лабораторные тесты отражают главным образом воспалительную и иммунопатологическую активность, тем не менее их использование целесообразно при выборе терапевтического комплекса, адекватных дозировок и контроля за эффективностью лечения. Вопрос о

специфических маркерах биосинтеза коллагена и использовании их при оценке прогрессирования фиброза не решен, в связи с чем при остром, быстропрогрессирующем течении ССД с преобладанием фиброза следует ориентироваться первую очередь на клиническую симптоматику(40).

При диагностике ССД необходимо учитывать основные проявления, клиническую форму и характер течения заболевания. При разработке диагностических критериев ССД выделены основные и дополнительные признаки заболевания.

### **Диагностические признаки ССД**

*Основные:*

- склеродермическое поражение кожи;
- синдром Рейно, дигитальные язвочки/рубчики;
- суставно-мышечный синдром (с контрактурами);
- остеолит;
- кальциноз;
- базальный пневмофиброз;
- кардиосклероз с нарушениями ритма и проводимости;
- склеродермическое поражение пищеварительного тракта;
- острая склеродермическая нефропатия;
- наличие специфических антинуклеарных антител (аНТН-Scl-70-антитела и АЦА);
- капилляроскопические признаки (по данным широкопольной капилляроскопии).

*Дополнительные:*

- гиперпигментация кожи;
- телеангиэктазии;
- трофические нарушения;
- полиартралгии;
- полимиалгии, ПМ;
- полисерозит (чаще адгезивный);
- хроническая нефропатия;
- полиневрит, тригеминит;
- потеря массы тела (более 10 кг);
- увеличение СОЭ (более 20 мм/ч);
- гипергаммаглобулинемия (более 23%);
- наличие антител к ДНК или АНФ;
- наличие ревматоидного фактора.

Наш клинический опыт показал, что наличие любых 3 основных признаков или сочетание одного из основных — склеродермического поражения кожи, остеолиза ногтевых фаланг или характерного поражения пищеварительного тракта, с 3 вспомогательными признаками и более достаточно для того, чтобы поставить достоверный диагноз ССД(14).

По данным мультицентровых исследований Американской ассоциации ревматологов, предложены простые классификационные критерии ССД, где в качестве основного критерия болезни выделена проксимальная склеродермия (склеродермическое поражение кожи, выходящее за пределы метакарпофаланговых суставов), а в качестве малых критериев —

склеродактилия, дигитальные язвочки или рубчики ногтевых фаланг, двусторонний базальный фиброз легких.

Наличие основного критерия или не менее 2 из 3 малых необходимо для постановки диагноза ССД. Как показали дальнейшие исследования, предлагаемые критерии специфичны, но недостаточно чувствительны; пригодны для выявления выраженной склеродермии с характерным поражением кожи, но не охватывают другие категории больных ССД, особенно с ранними хроническими, ювенильными или преимущественно висцеральными формами(36).

При ранней диагностике следует иметь в виду характерную триаду первоначальных признаков заболевания: синдром Рейно, суставной синдром (чаще полиартралгии) и плотный отек кожи, реже висцеральные локализации процесса.

Существенную помощь в диагностике заболевания оказывает морфологическое исследование биоптатов кожи, синовиальной оболочки и мышц, выявляющее фиброзную трансформацию тканей, патологию сосудов и другие изменения, однако решающей в постановке диагноза остается клиническая симптоматика болезни(52).

### *Дифференциальная диагностика*

Дифференциальная диагностика проводится с системной красной волчанкой, РА, ДМ, а также с другими заболеваниями склеродермической группы: диффузным эозинофильным фасциитом, склередемой Бушке, паранеопластическим склеродермическим синдромом.

Для диффузного эозинофильного фасциита характерны более острое начало, нередкая связь с предшествующим физическим перенапряжением, наличие индуративных изменений главным образом в области предплечий и голеней,

развитие сгибательных контрактур, но синдром Рейно и висцеральные поражения, как правило, отсутствуют(46).

Для склеродемы Бушке характерны индуративные изменения преимущественно в области лица и шеи; для паранеопластической склеродермии — нередко атипичное и торпидное к лечению течение заболевания(3).

### **Современные представления в лечении ССД**

Лечение больных ССД должно быть ранним, патогенетически обоснованным, комплексным (с учетом сложного патогенеза заболевания) и в то же время дифференцированным — в зависимости от течения, клинической формы и характера органной патологии. Необходимо длительное лечение, которое всегда является многолетним, а иногда и пожизненным. С учетом прогрессирующего характера заболевания преследуется цель замедлить прогрессирование, добиться стабилизации, а затем регресса клинической симптоматики.

Основные виды лечения при ССД: антифиброзные, сосудистые, противовоспалительные, иммуносупрессивные средства, представляющие патогенетическую терапию, а также экстракорпоральная, локальная, реабилитационная и симптоматическая терапия(48).

Из группы антифиброзных средств наибольшим эффектом обладает D-пеницилламин (купренил, бианодин и др.), оказывающий многостороннее действие на метаболизм соединительной ткани и активно подавляющий избыточное фиброобразование. Является средством выбора при быстропрогрессирующей склеродермии, диффузной индурации кожи и висцерофиброзах. Антифиброзное действие препарата реализуется при длительном (не менее 6—12 мес) применении по схеме (250— 500—750—1000 мг/день с последующим снижением) и использованием поддерживающих доз (250— 300 мг/день) в течение 2—5 лет. Клинический

эффект проявляется положительной динамикой кожного синдрома (уменьшение индукции и др.), суставномышечного (с увеличением объема движений) и сосудистого (уменьшение синдрома Рейно, улучшение трофики)(34).

У части больных отмечаются также положительная динамика изменений со стороны сердца, легких и пищеварительного тракта, замедление прогрессирования и даже регрессия (частичная) патологического процесса. В связи с побочным действием препарата (дерматит, диспепсические нарушения, нефропатия и др.), выявляющимся у 1/3 больных, необходимы строгий врачебный контроль, прекращение лечения или снижение дозы пенициллина при осложнениях. Из них наиболее опасными, требующими отмены препарата являются его воздействие на систему кроветворения и нефротоксическое действие. Мадекасол, оказывающий умеренное антифиброзное и, как показали наши исследования, отчетливое положительное действие при сосудистотрофических нарушениях, может использоваться в виде таблеток per os при хроническом и подостром течении ССД (30 мг/сут), но особенно эффективен в виде мази при наличии ишемических язвочек на пальцах рук. Унитиол, являясь донатором сульфгидрильных групп, также может препятствовать созреванию коллагена и фиброобразованию. Применяется в виде 5% раствора по 5—10 мл внутримышечно через день или ежедневно — 20—25 инъекций на курс, 2 раза в год. В отдельных случаях могут возникнуть тошнота, головокружение, тахикардия, дерматит, требующие отмены препарата и проведения десенсибилизирующей терапии(28).

Умеренным антифиброзным, противовоспалительным и иммунокорригирующим свойством обладает также диуцифон, который может применяться для лечения больных ССД по 0,1—0,2 г 3 раза в день или по 4—5 мг 5% раствора внутримышечно(41).

При хроническом течении заболевания положительный эффект оказывают ферментативные препараты: лидаза, ронидаза, воздействующие на систему "гиалуроновая кислота—гиалуронидаза". Лечение лидазой проводится повторными курсами подкожных или внутримышечных инъекций по 64 ЕД (раз водится в 1 мл 0,5% раствора новокаина) через день, на курс 12—14 инъекций. Возможны также электрофорез с лидазой (гиалуронидазой) или использование ронидазы в виде аппликаций на область контрактур и индуративно измененных тканей.

Из других медикаментозных средств, обладающих потенциальной возможностью препятствовать фиброобразованию, можно отметить колхицин, циклофенил и рекомбинантный гамма-интерферон(48).

Глюкокортикостероидные гормоны используют по показаниям с учетом их действия на клеточный и гуморальный компоненты воспаления, на фибробласты. Преднизолон (метипред, триамцинолон, дексаметазон) следует назначать при подостром и остром течении и II, III степенях активности процесса в дозах 20—30 мг/день.

Необходимо учитывать также характер органной патологии. Так, при явлениях альвеолярного фиброза целесообразно назначение 40 мг преднизолона, а поражение мышц по типу полимиозита требует повышения суточной дозы до 50—60 мг в течение 1—2 мес с последующим снижением до общепринятой дозировки(24).

Иммунодепрессанты включают в комплексное лечение больных ССД при активности и выраженном прогрессировании заболевания, фиброзирующем альвеолите, отчетливых иммунологических сдвигах, отсутствии эффекта от предшествующей терапии. Используют циклофосфан по 100 мг/день, 200—400 мг/нед внутримышечно, хлорбутин (хлорамбуцил) по 8 мг/день, метотрексат по 5—10 мг/нед, азатиоприн.

Имеется положительный опыт лечения больных ССД циклоспорином, однако его использование затруднено в связи с токсическим влиянием на почки. Принципиально важно своевременное воздействие на систему микроциркуляции при синдроме Рейно, которым нередко дебютирует ССД.

Имеется большой арсенал хорошо известных сосудистых средств, из которых на первый план выходят блокаторы кальциевых каналов (нифедипин и др.), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл и др.) и вазапростан (простагландин E), дающие выраженный вазодилатационный, антиишемический эффект(16, 52).

Блокаторы кальциевых каналов назначают уже в начале заболевания в адекватной дозе с учетом выраженности сосудистых нарушений и переносимости препарата.

Имеющий определенные преимущества нифедипин (коринфар и др.) назначают в дозе 30—80 мг/день отдельными курсами или длительно (в течение года). Возможно также использование верапамила в дозе 120—360 мг/день, форилона в дозе 60—90 мг/день и других препаратов этой группы. Побочные явления (головная боль, тошнота, отеки, аллергические реакции) встречаются относительно редко, при этом требуется снижение дозы или перерыв в лечении.

Вазодилататоры целесообразно сочетать с дезагрегантами: тренталом (перорально 400—800 мг/ день, при необходимости внутривенно) или вазонитом (600—1200 мг/день), курантилом (дипиридамол) (150—200 мг/день), парентеральным введением реополиглюкина (капельно по 400 мл через\* день, 8—12 перфузии на курс) и другими ангиопротекторами. Целесообразно проведение 2—3 курсов в год, в интервалах — пероральный прием антиагрегантов. Для улучшения периферического кровообращения используют также ангинин, андекалин, солкосерил, баротерапию(38).

Вазапростан является средством выбора при прогрессирующем распространенном синдроме Рейно и тяжелых сосудистых поражениях с ишемическими некрозами пальцев рук (ног).

Рекомендуется медленное (в течение 120—360 мин) внутривенное введение препарата в дозе, эквивалентной 10—20 мкг альпростадилла (содержимое 1 ампулы вазапростана разводится 50—100 мл физиологического раствора), 20 перфузии на курс, 2 курса в год. Благодаря многоплановому фармакологическому действию вазапростана (вазодилатация, подавление активности и агрегации тромбоцитов, антирадикальное действие, повышение деформируемости эритроцитов и др.) можно ожидать и системного эффекта препарата(43).

Важное место в лечении больных ССД занимают ингибиторы АПФ: каптоприл и др., существенно изменившие прогноз у больных с истинной склеродермической почкой (с летальным исходом). При острой склеродермической нефропатии, протекающей, как правило, с гипертензией и вазоконстрикцией, ингибиторы АПФ назначают по витальным показаниям в дозе, контролирующей артериальное давление — АД (каптоприл по 50 — 150 мг/день, максимально до 450 мг/день). Целесообразно их сочетание с блокаторами кальциевых каналов, дезагрегантами, при нарастании почечной недостаточности — с гемодиализом, гемодиализацией(38).

Эффект ингибиторов АПФ выражается в снижении и нормализации АД, уменьшении или исчезновении головных болей, стабилизации функции почек, общем улучшении состояния.

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

При наличии признаков гиперкоагуляции, микротромбозов рекомендуется включение в терапевтический комплекс антикоагулянтов прямого и непрямого действия — гепарина по 5000 ЕД подкожно 2—3 раза в день, фраксипарина, фенилина, малых доз аспирина(51).

Вобэнзим оказывает положительный эффект в отношении как сосудистой патологии, так и общего состояния больных, особенно при длительном использовании (не менее 2—6 мес).

Аминохинолиновые препараты — далагил по 0,25 г в сутки, плаквенил по 0,2—0,4 г в сутки — нередко включают в комплексную терапию, особенно при хроническом течении ССД. Препараты аминохинолинового ряда больные получают непрерывно в течение года, после чего можно перейти на курсовой прием препарата в весенний и осенний периоды. Нестероидные противовоспалительные средства (ортофен, ибупрофен, индометацин, вральтарен, пироксикам и др.) в общепринятых дозировках могут использоваться для лечения больных ССД (например, в комбинации с аминохинолиновыми препаратами) при наличии суставного синдрома или при снижении дозы глюкокортикостероидов, однако их изолированное применение недостаточно для появления активности процесса(34).

При поражении пищеварительного тракта (пептический эзофагит, гастрит, дуоденит) назначают антациды, антагонисты гистаминных H<sub>2</sub>-рецепторов (ниметидин, ранитидин, фамотидин), церукал (метоклопрамид), омепразол. Синдром нарушения всасывания, развивающийся вследствие поражения тонкой кишки и сопровождающийся, как правило, ростом бактериальной флоры, обуславливает назначение антибиотиков широкого спектра действия (ампициллин, тетрациклин и др.), салазопиридазина. или сульфасалазина(29).

Экстракорпоральная терапия чаще применяется при остром течении, поражении почек и, как правило, комбинируется с активной фармакотерапией. В последние годы стали шире использовать методы

хирургической коррекции и пластики (в области лица и др.) и, наоборот, снизилось число ампутаций в связи с более эффективной сосудистой терапией. В эксперименте и отдельных клинических испытаниях отмечен положительный эффект применения интерферона, антитимоцитарного глобулина, моноклональных антител, трансплантации аутологичных стволовых клеток и др., что, по-видимому, найдет применение в комплексной терапии ССД в будущем(27).

В систему комплексного лечения больных ССД входит также применение лечебной гимнастики, массажа и локальной терапии. Местно на наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) рекомендуется использовать 50—70% раствор диметилсульфоксида {ДМСО) в виде аппликаций, возможно его сочетание с сосудистыми и противовоспалительными препаратами: на курс 10 аппликаций по 30—40 мин; при хорошей переносимости — повторные курсы или длительное в течение года применение ДМСО. При отсутствии или небольшой активности процесса возможно применение тепловых процедур (парафина и др.), а также электропроцедур — электрофорез или ионофорез с лидазой на кисти и стопы, использование ультразвука, лазерной терапии, акупунктуры и др. (48).

Санаторно-курортное лечение, которое показано в основном больным с хроническим течением ССД, включает реабилитационные мероприятия с дифференцированным использованием бальнео-, физиотерапии, грязелечения и других курортных факторов. При преимущественном поражении кожи хороший эффект дают сероводородные и углекислые ванны, при поражении преимущественно опорно-двигательного аппарата — радоновые ванны, при наличии фиброзных контрактур — пелоидотерапия. Бальнеогрязелечение обычно сочетается с назначенной ранее медикаментозной терапией и другими видами лечения: проводится на курортах Пятигорска, Сочи, Евпатории, Сергиевских минеральных волах и др.

**Профилактика** ССД включает выявление так называемых факторов риска и тех, кому угрожает эта болезнь, проведение активной вторичной профилактики обострения и генерализации склеродермического процесса. Необходимо правильное трудоустройство больных, которые должны быть освобождены от тяжелой физической работы, воздействия химических агентов, вибрации, охлаждения, а при остром и подостром течении ССД необходимо ставить вопрос о их переводе на инвалидность. Правильное своевременное лечение и трудоустройство улучшают прогноз заболевания в целом, позволяют сохранить работоспособность и поддержать жизненный уровень больных ССД(22).

## Глава II

### Материалы и методы исследования

#### 2.1 Характеристика материала

Основу работы составили 28 больных системной склеродермией, находившиеся на лечении в ревматологическом отделении, Республиканском Ревматологическом центре и отделении и кардио-ревматологии 1 клиники Ташкентской Медицинской Академии.

Нами было обследовано 28 больных ССД в возрасте от 19 до 47 лет (средний возраст 33). Диагноз системной склеродермии устанавливали на основании диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации (1980).

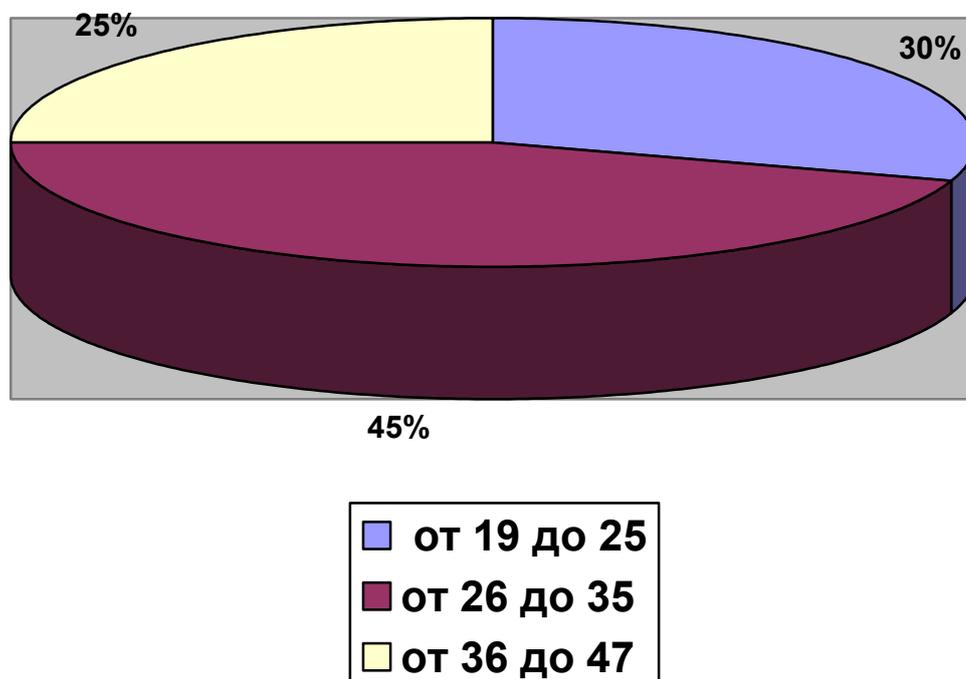


Диаграмма 2.1. Распределение больных по возрастам.

Больные так же больные были распределены по полу. Установлено, что из 28 обследованных больных 24 составили женщины, 4 мужчины.

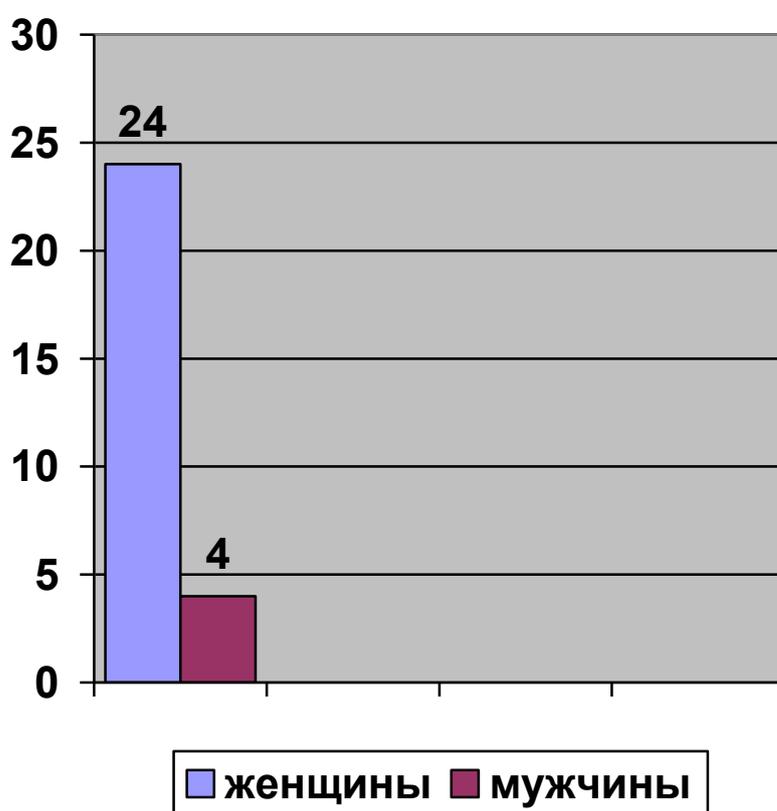
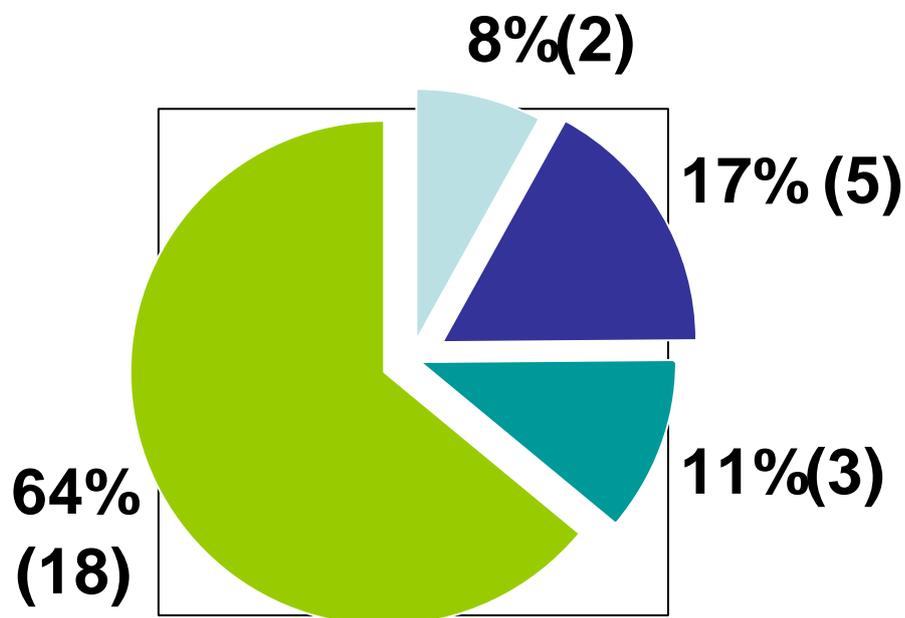


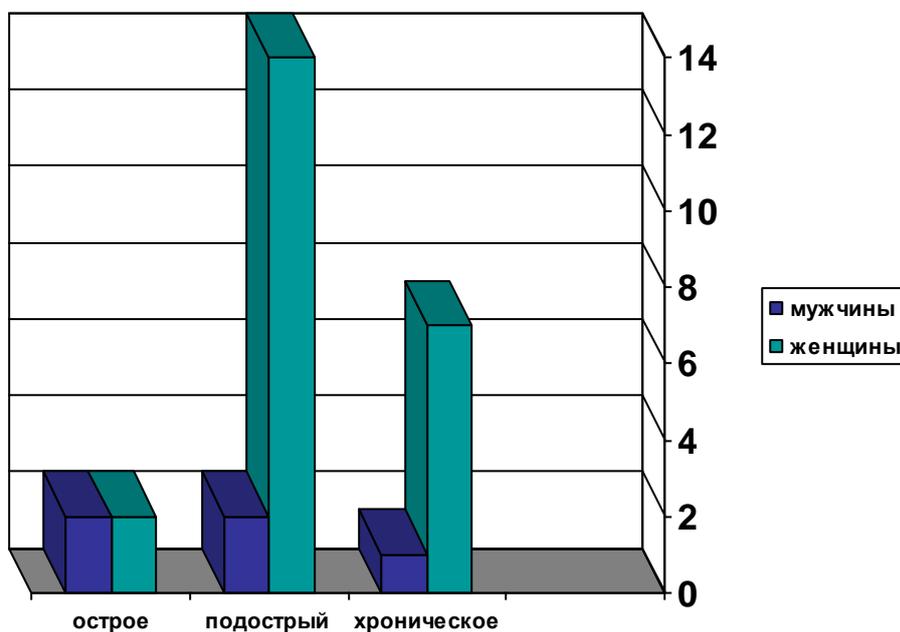
Диаграмма 2.2. Распределение больных по полу

При распределении больных по длительности заболевания установлено, что у 18 (64%) пациентов с момента начала заболевания прошло от 7 до 13 лет, у 3(11%) больных от 3 до 7 лет, у 5 (17%) от 1 года до 3 лет и 2 больных отмечают начало заболевания до года, что составило 8%. Схематически эти данные изображены на диаграмме 2.3.



**Диаграмма 2.3. Распределение по длительности заболевания.**

При распределении больных по вариантам течения установлено, что из обследованных 28 больных у 8 (29%) отмечался хронический вариант течения, у 16 (57%) подострый вариант и у 4 больных отмечался острый вариант течения, что составило 14%. Схематически распределение больных по вариантам течения изображено в диаграмме 2.3.



По вариантам лечения: 19(67%) больных из общего количества принимали Таб. Купренил 0,25 мг/сут через день. Из них 12 (63%) больных регулярно принимали в течении от 5 до 8 лет, 7 (36%) пациентов от 1 года до 3 лет. 9 (32%) больных базисную терапию не получали.

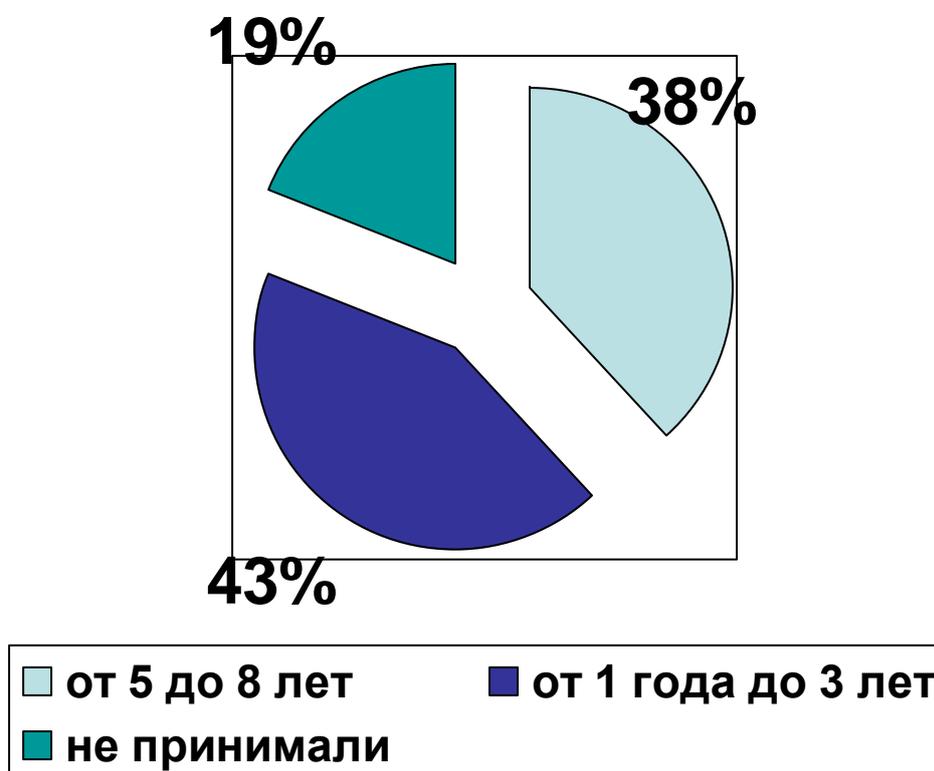


Диаграмма 2.4. Распределение по вариантам лечения

Больные были распределены по встречаемости критериев CREST синдрома (кальциноз, СР, эзофагит, склеродактилия, телеангиоэктазия). Такое детальное распределение проводилось с целью определения доли встречаемости этих критериев с поражением сердечно-сосудистой системы.

Установлено, что среди 28 обследованных больных у 3() кальциноз, у 18 наблюдался синдром Рейно, у 21 () отмечались признаки эзофагита, у 6 явные признаки склеродактилии. Телеангиоэктозии при осмотре больных выявлены не были.

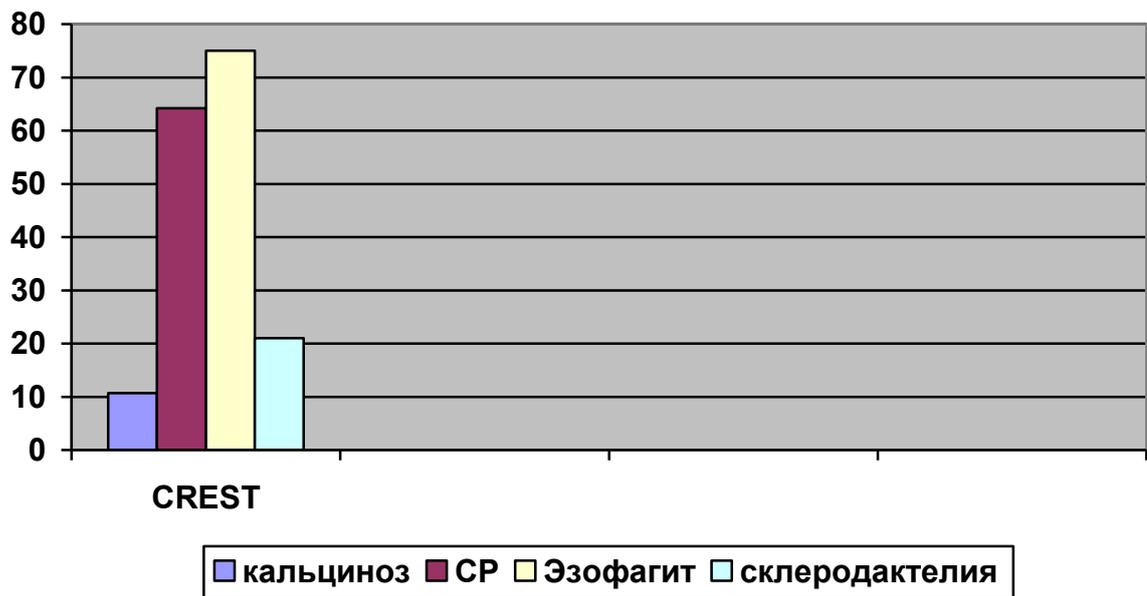


Диаграмма 2. 5. Распределение по критериям CREST синдрома

## 2.2 Методы исследования.

Всем больным было проведено: клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Клинические исследования включали:

- тщательный сбор жалоб
- анамнеза заболевания
  - длительность заболевания
  - особенности начала заболевания
  - присоединение жалоб со стороны сердечнососудистой системы
  - наследственная отягощенность
  - начало базисной терапии
- Общий осмотр больного
  - осмотр кожных покровов (плотный отёк, индурация кожи)
  - симптом «кисет»а вокруг рта
  - костно-мышечной системы
  - проведение холодной пробы для определения синдрома Рейно
- Обследование сердечно-сосудистой системы
  - пальпация области сердца, определение характера верхушечного толчка
  - определение относительной и абсолютной границ сердца
  - аускультация: характер тонов сердца, наличие патологических

КОМПОНЕНТОВ

- обследование по системам

Лабораторные и инструментальные исследования включили в себя:

- общий анализ крови
- общий анализ мочи
- коагулограмма (фибриноген, ПТИ)
- время свёртывания крови
- ЭКГ
- ЭХОКС

При эхокардиоскопическом исследовании масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по формуле Devereux R.V. et al.:  $ММЛЖ = 1,04 \times ((Тмжп + Тзслж + КДРЛЖ) - (КДРЛЖ)) - 13,6$ .

Индекс массы миокарда вычисляли по формуле: масса миокарда(г)/площади поверхности тела (м<sup>2</sup>). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) оценивали по следующим критериям: Тзслж и /илиТмжп > 1,1 см; ММЛЖ > 266 г; ИММЛЖ > 134 г/м для мужчин и > 110 г/м для женщин. Наличие двух критериев указывало на ГЛЖ.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали на основании трансмитрального доплеровского кровотока (ТДК) в четырехкамерной позиции доплер-эхокардиографии. Наличие диастолической дисфункции (ДДФ) определяли при  $E / A$  (максимальная скорость потока раннего диастолического наполнения) /  $A$  (максимальная скорость наполнения ЛЖ в предсердную систолу) < 1,0.

## Глава III

### Результаты собственных исследований.

#### 3.1 Клинико-лабораторная диагностика

- Нами было обследовано 28 больных ССД в возрасте от 19 до 47 лет (средний возраст 33), с давностью заболевания от 9 месяцев до 13 лет, из них 24 женщин и 4 мужчин.

Таблица 3.1 Распределение больных по полу

пол	19-25	26-35	36-47	всего
Женщин	7	11	6	24
Мужчин	1	2	1	4
Всего	8	13	7	28

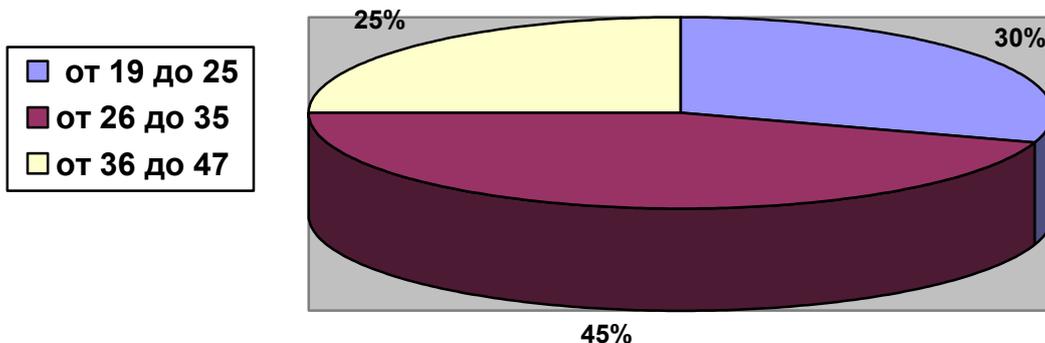


Диаграмма 3.1. Распределение по возрасту

- При распределении больных по длительности заболевания установлено, что 18 (64%) пациентов болеют от 7 до 13 лет, 3(11%) от 3 до 7 лет, 5 (17%) от 1 года до 3 лет, и 2 (8%) до года

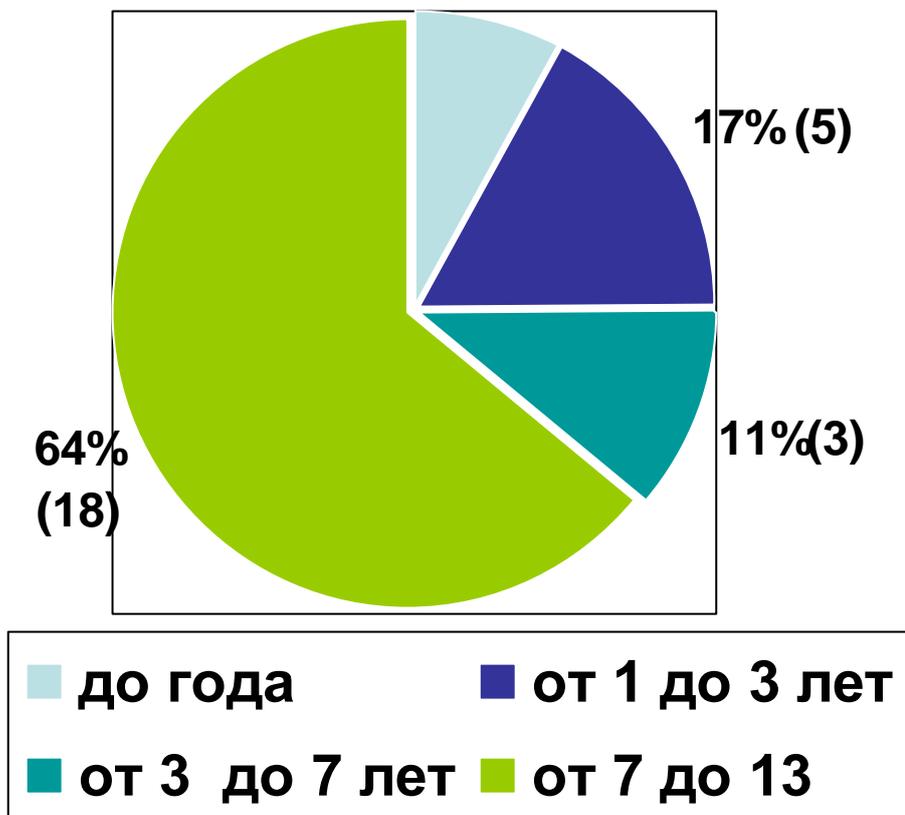
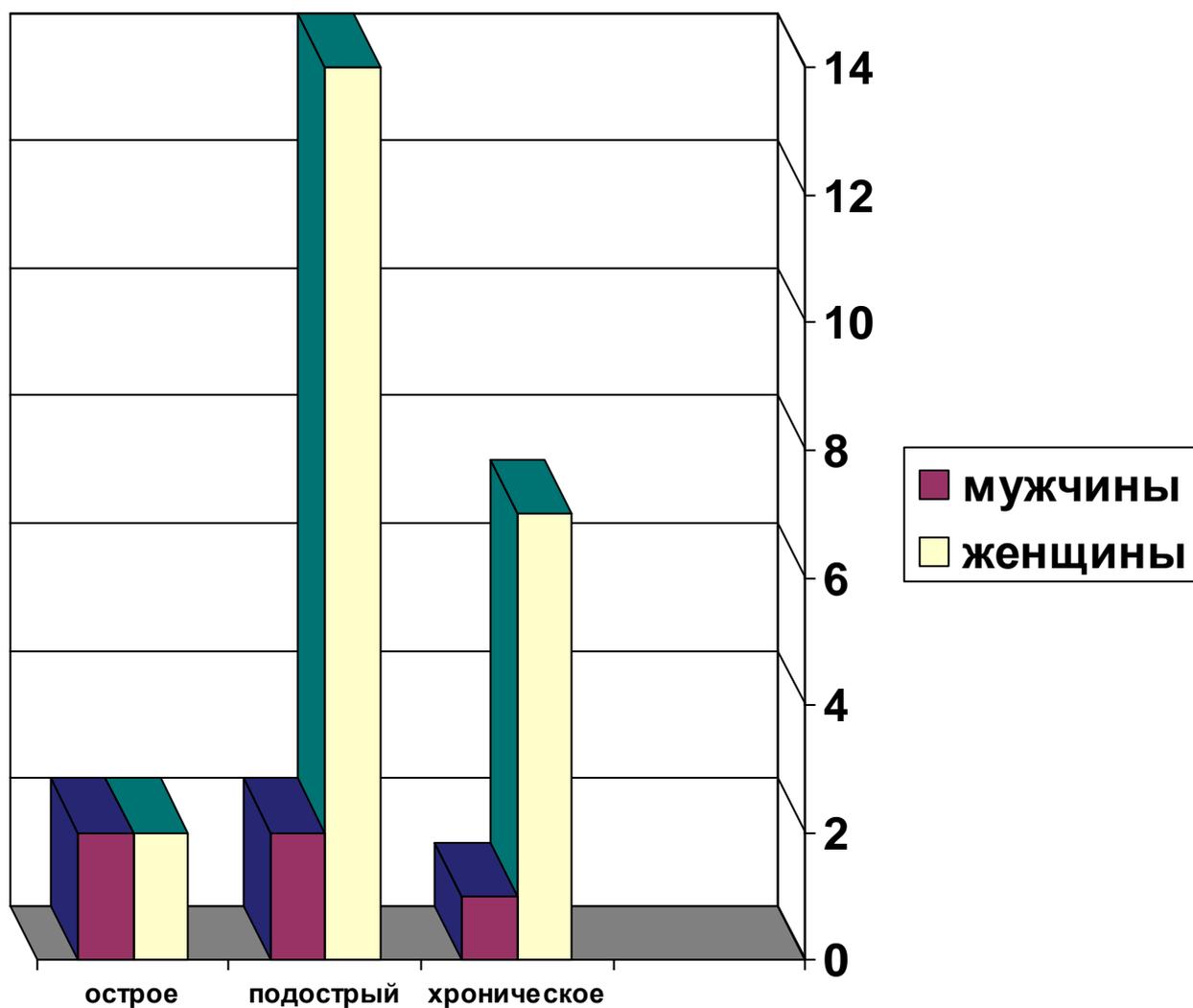


Диаграмма 3.2. Распределение по длительности заболевания.



- Из 28 больных у 8 (29%) пациентов отмечался хронический вариант течения, у 16 (57%) подострый вариант и у 4 (14%) острый вариант течения.

Соотношение женщин и мужчин составило при остром течении 1/1, подостром течении 14/2, хроническом течении 7/1.



**Диаграмма 3.2. Распределение по вариантам течения**

- При тщательном обследовании 28 больных поражение сердца выявлены у 17(62%).

Поражение сердца клинически чаще проявлялось сердцебиением 7 (42%), болями в области сердца 3 (16%), одышкой 8 (48%), «перебои в работе сердца» ощущали 2 (11,7%) пациентов.

Сердцебиение	7
одышка	8
Боли в области сердца	3
«Перебои в работе сердца»	2

Таблица 3.2. Клинические проявления

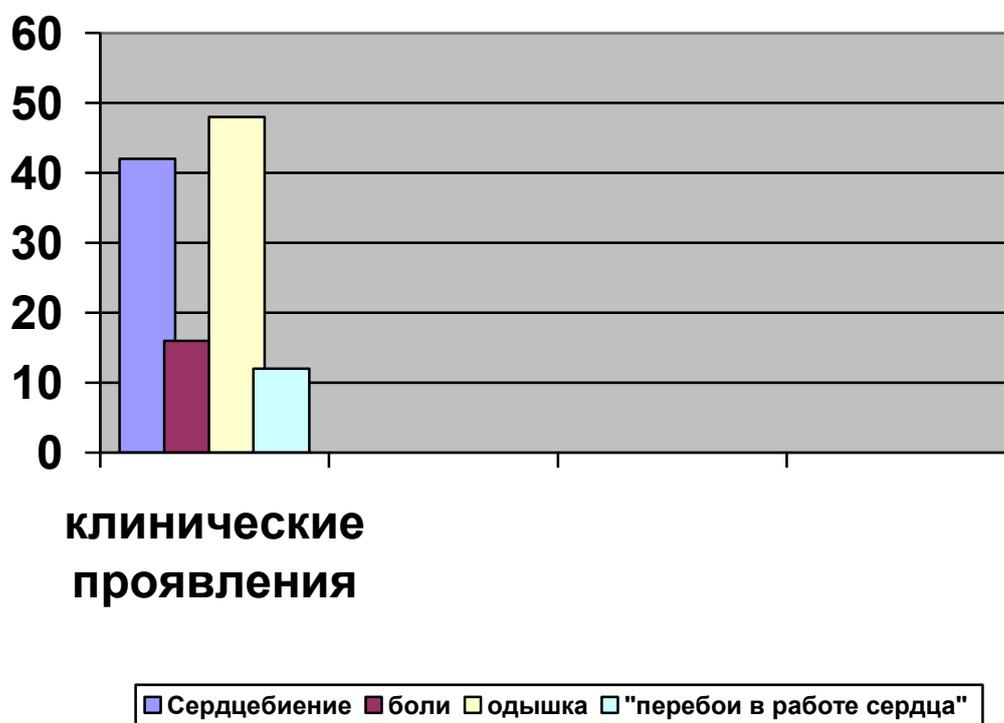


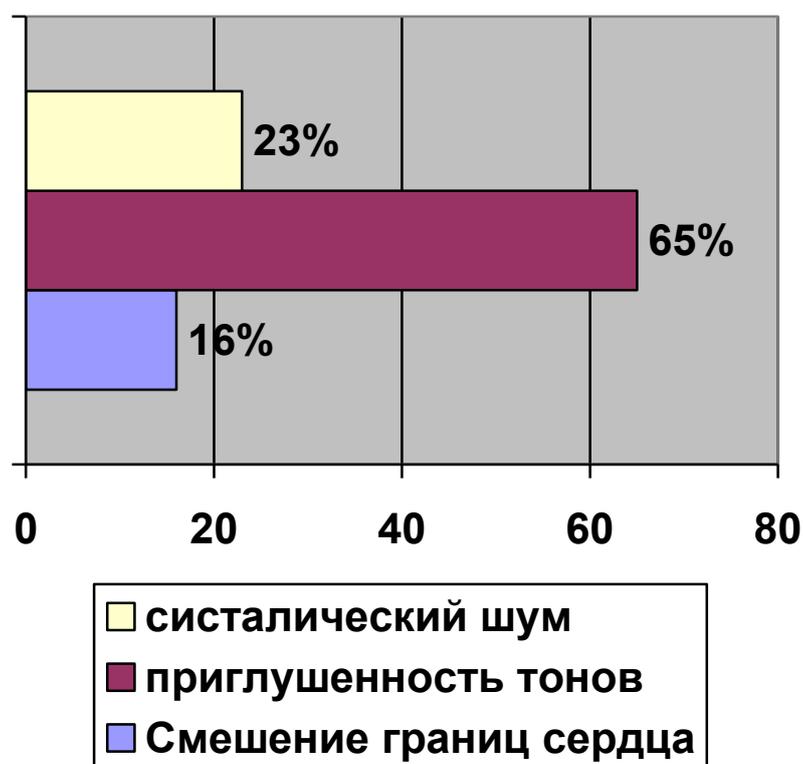
Диаграмма 3.3. Клинические проявления



При перкуссии смещение границ влево выявлено у 3(16%) больных. При аускультации сердца выявлено приглушенность тонов сердца 11 (65%), систолический шум над верхушкой у 4 (23%)больных

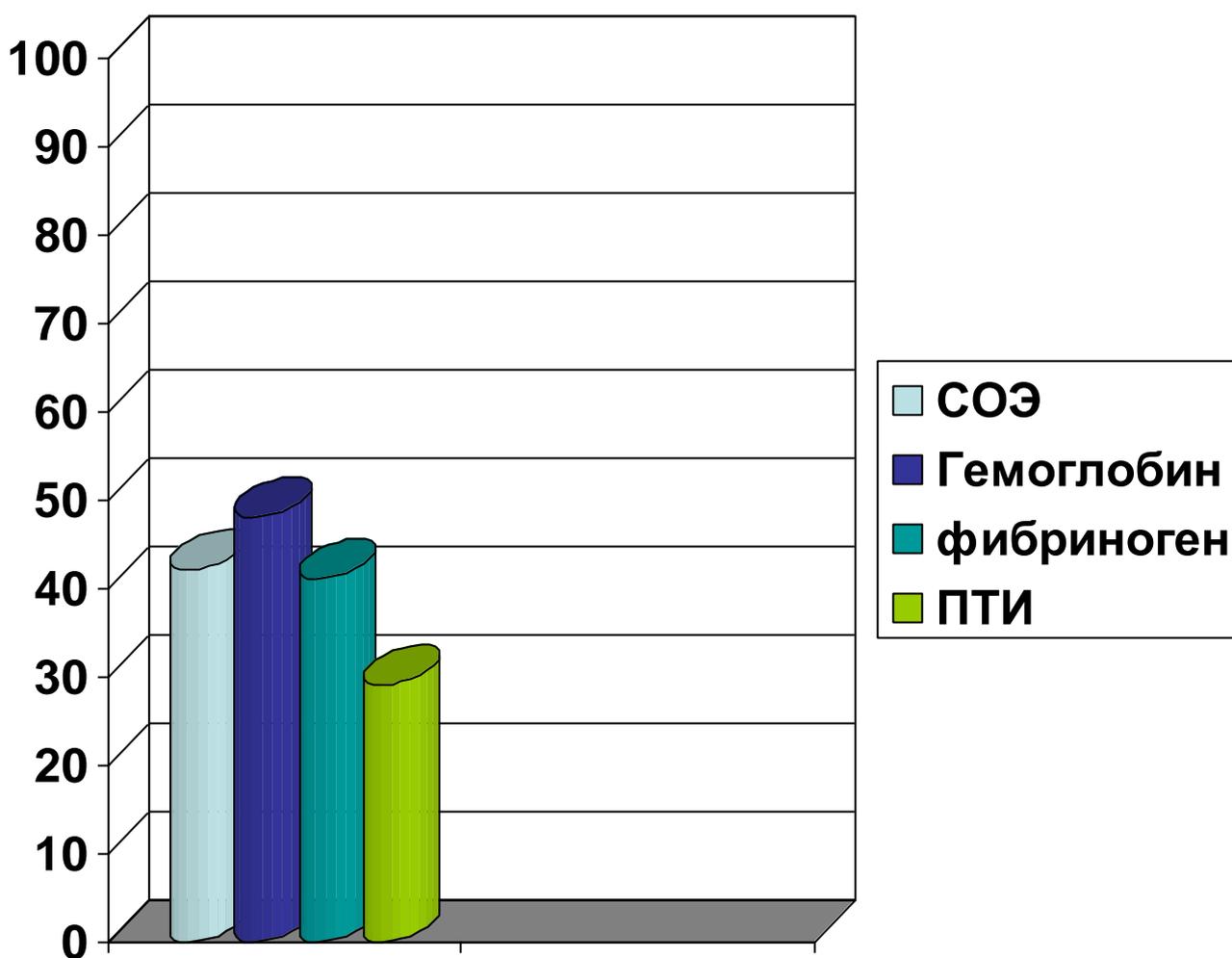
Смещение границ влево	3
приглушенность тонов сердца	8
систолический шум над верхушкой	3

**Таблица 3.3. Физикальные данные**



**Диаграмма 3.4. Соотношение физикальных даны в процентах**

При лабораторных исследованиях выявлено повышение скорости оседания эритроцитов в общем анализе крови у 7(42%) больных, снижение гемоглобина ниже 80 г/л у 8 (48%)больных. В анализах коагулограммы повышение фибриногена выше 400 у 7 (41%)больных и повышение протрамбинового индекса выше 100% у 5 (29%)больных. При определении времени свёртывания крови особых сдвигов не обнаружено. Схематически изображено на диаграмме3.4.



**Диаграмма 3.4. Лабораторные отклонения**  
**3.2 Функциональные методы диагностики**

При электрокардиографическом исследовании больных у 15 обнаружены изменения, такие как гипертрофия левого желудочка у 3(16%) пациентов, удлинение интервала P-Q у 9 (52%), нарушение кровообращения 4 (23%) и блокада передней ветви левой ножки пучка Гисса 8 (47%).



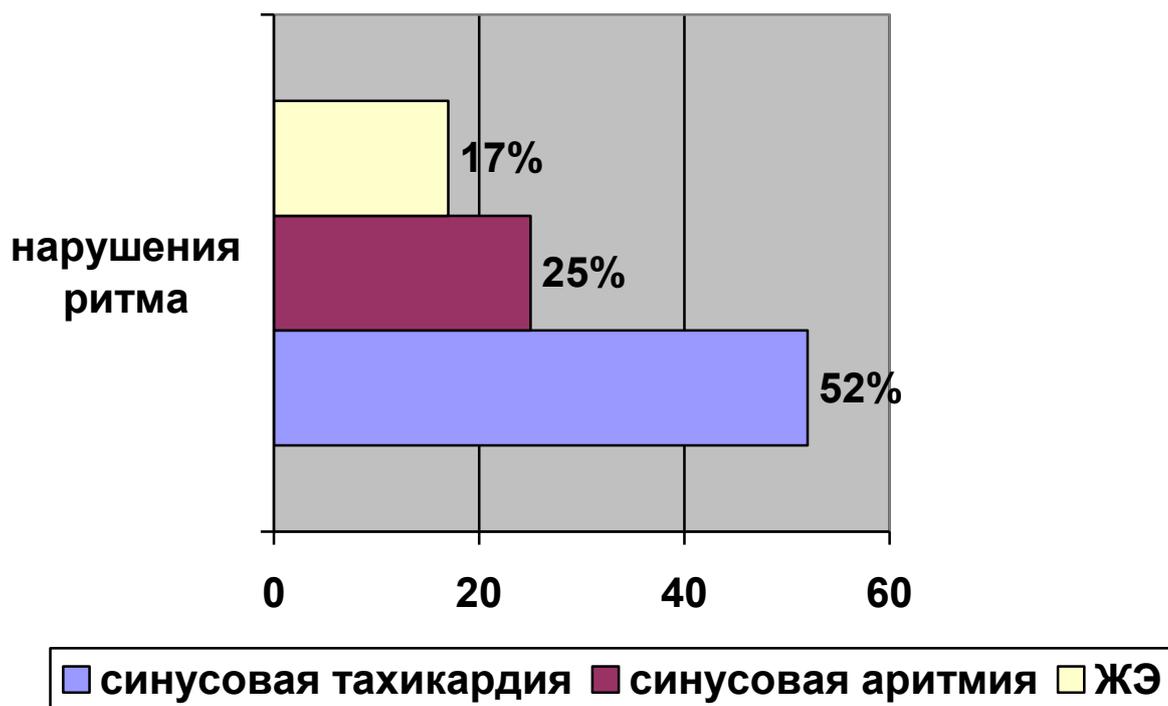
**Диаграмма 3.5. Изменения при ЭКГ исследовании.**

Изменения пи ЭКГ	Количество больных
гипертрофия левого желудочка	3
удлинение интервала P-Q	9
нарушение кровообращения	4
блокада передней ветви ЛНПГ	8

- У 11 больных выявлены различные виды нарушения ритма. Чаще по типу синусовой тахикардии у 9(52%), синусовой аритмии 3(25%) и у 2 (17%) желудочковая экстрасистолия

Синусовая тахикардия	9
Синусовая аритмия	3
желудочковая экстрасистолия	2

**Таблица 3.4. Нарушения ритма сердца по ЭКГ**



**Диаграмма 3.6. Нарушения ритма сердца по ЭКГ**

- Явления кардита при эхокардиоскопии выявлено у 7 (41%) пациентов проявляющееся дискинезией межжелудочковой перегородки (МЖП) у 5(29%) пациентов, диастолической дисфункцией левого желудочка у 3(17%), гипертрофия левого желудочка у 3(18%), снижением фракции выброса (ФВ) < 45% у 2 (11%), а также явлениями локального миокардиосклероза у 10(58%) пациентов. Схематическое изображение представлена диаграммой 3.7.

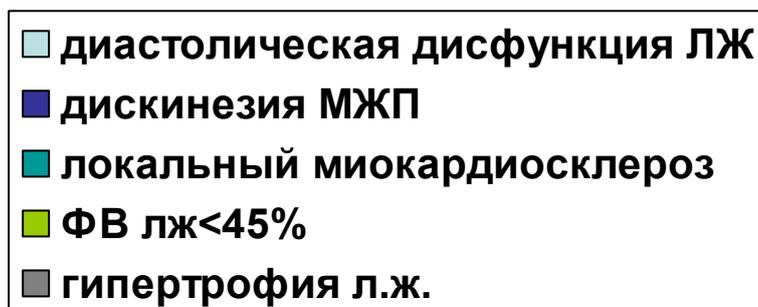
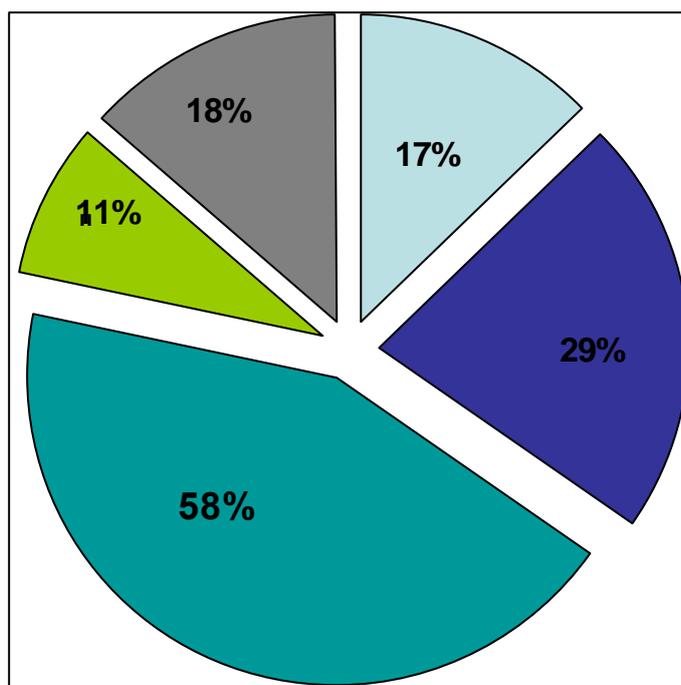


Диаграмма 3.7. Признаки поражения сердца по ЭхоКС

- При распределении больных по вариантам течения установлена своя специфичность поражения сердца при различных вариантах течения. Например, при остром течении на эхокардиоскопии чаще определялись признаки кардита (диастолическая дисфункция левого желудочка, дискинезия межжелудочковой перегородки), а при подостром и хронических вариантах чаще наблюдались признаки локального миокардиосклероза.

<b>Вариант течения</b>	<b>Дискинезия МЖП</b>	<b>Диастолическая дисфункция</b>	<b>Локальный миокардиосклероз</b>
<b>Острый</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>Подострый</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>Хронический</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>6</b>

**Таблица 3.5. Поражение сердца по вариантам течения**

### Сочетание CREST синдрома с поражением сердца

Сочетание CREST синдрома с поражением сердца выразилось в сочетании признаков кардита с Синдромом Рейно у 7(33%) больных, эзофагита у 5(41%) больных, склеродактелии 3(25%) и проявления кальциноза у 1, что составило 8,3%. 5 критерий CREST синдрома - телеангиоэктозии при тщательном осмотре больных выявлены не были. Схематически данные сочетания CREST синдрома с поражением сердца изображены на диаграмме 3.8.



Диаграмма 3. 8. Сочетание CREST синдрома с поражением сердца

### 3.3 Варианты лечения

- При разделении больных по вариантам лечения учитывалась длительность приёма препарата Купренил. 19(67%) больных из 28 обследованных больных принимали Таб. Купренил по 0,25 мг/сут через день в течении различного периода. Из них 12 (63%) больных регулярно принимали в течении от 5 до 8 лет, 7 (36%) пациентов от 1 года до 3 лет. 9 (32%) больных базисную терапию изначально не получали. Схематически распределение больных по вариантам лечения изображено на диаграмме 3.9.

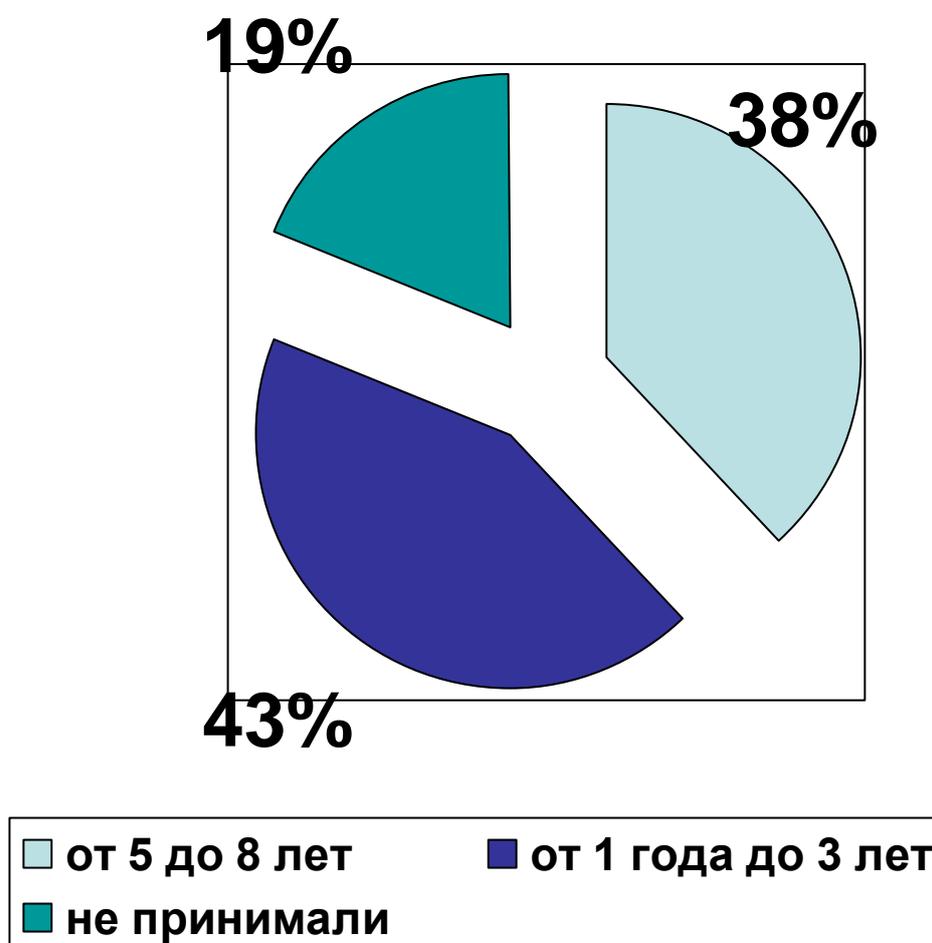
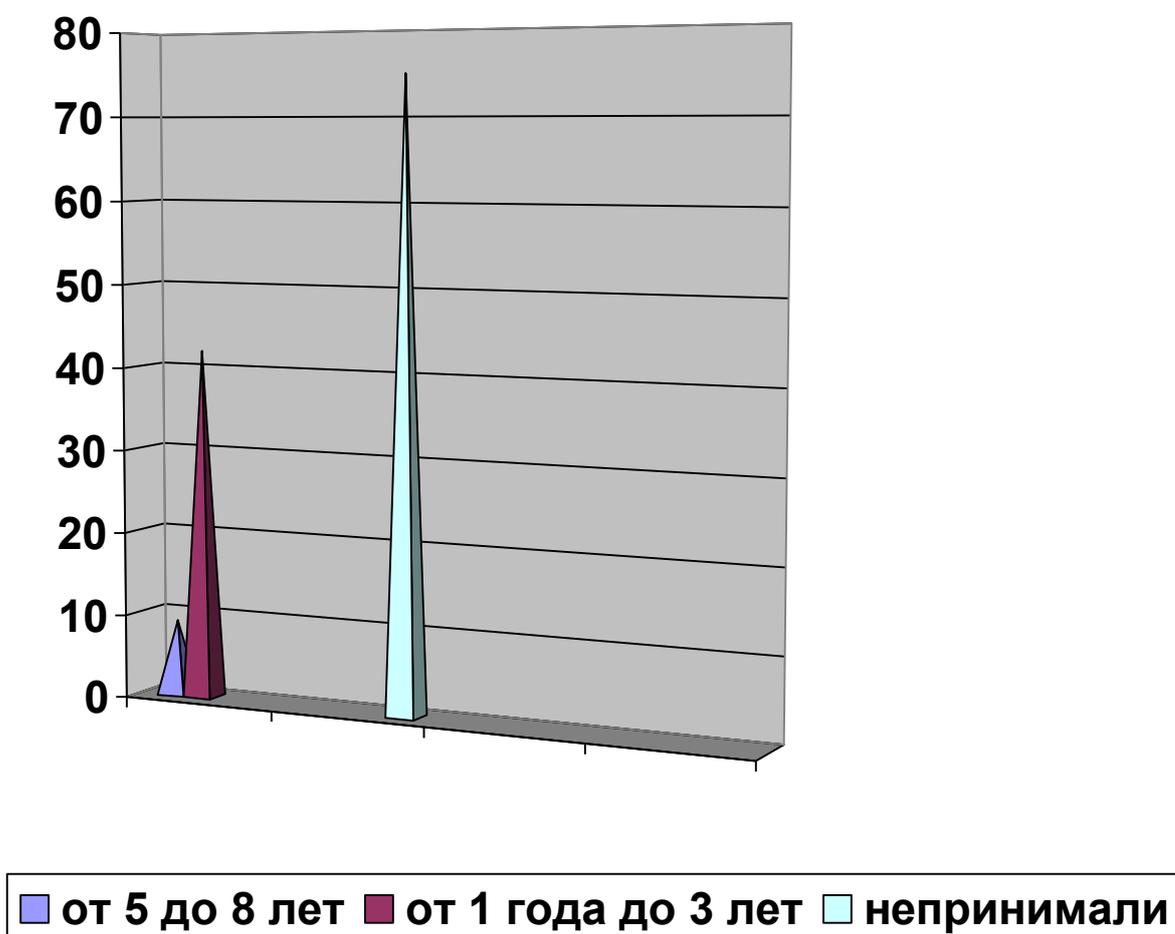


Диаграмма 3.9. Распределение по вариантам лечения

- При дальнейшем обследовании установлено, что из 19 больных у 12(63%) принимавших препарат Купренил от 5 до 8 лет поражение сердца наблюдалось у 1(8,3%)%, в то время как у 7 пациентов принимавших препарат сроком от 1 года до 3 лет поражение сердца наблюдалось у 3, что составило 42%. У 9 (19%) больных не принимавших препарат процент поражения сердца возрос до 75% (у 6 пациентов). Схематически изображено на диаграмме 3.10.



**Диаграмма 3.10. Процент поражения в зависимости от длительности приёма препарата Купренил**

## Глава IV

### Обсуждение

Нами было обследовано 28 больных ССД в возрасте от 19 до 47 лет (средний возраст 33), с давностью заболевания от 9 месяцев до 13 лет, из них 24 женщин и 4 мужчин. Таким образом, возраст большинства больных был от 30 до 40 лет, что совпадает с данными литературы. Длительность заболевания в большинстве случаев составило от 7 до 13 лет. При нашем исследовании преобладал подострый вариант течения (61%) в то время как по данным Гусевой Н. Г. по встречаемости преобладает хронический вариант течения заболевания (65%).

Как было упомянуто выше, системная склеродермия (ССД)- прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространёнными вазоспастическими нарушениями по типу Синдрома Рейно, в основе которых лежат поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология по типу облитерирующего эндартериолита.

По частоте системная склеродермия занимает в группе диффузных болезней соединительной ткани второе место после системной красной волчанки. Первичная заболеваемость колеблется от 2,7 до 12 случаев на 1 млн. населения. Летальность колеблется от 1,4 до 5,3 на 1 млн населения. За последние десятилетия отмечается увеличение распространённости по системная склеродермия с 4 до 126 случаев на 1 млн. населения, что связано как с улучшением диагностики, так и истинным ростом заболеваемости. Женщины болеют в 3-7 раз чаще, чем мужчины. В нашем исследовании так же преобладал женский пол. Иногда встречаются семейные случаи системная склеродермия. Продолжительность жизни больных со времени постановки диагноза значительно варьируют, составляя в среднем 5 лет. Первичная

заболеваемость системная склеродермия, поимеющимся статистическим данным, составляет 2,7—12 случаев на 1 000 000 населения в год. Системная склеродермия распространена по всему Земному шару. У детей и у взрослых старше 45 лет преобладание женского пола менее выражено. Заболевание чаще диагностируется в возрасте 30—50 лет, однако его начальные проявления нередко относятся к более раннему периоду. При нашем исследовании возраст большинства больных был от 30 до 40 лет, что совпадает с данными литературы

Поражение сердца при системная склеродермия колеблется от 16% до 90%. Возможно поражение всех трёх оболочек сердца с преобладающими изменениями миокарда по типу «первичного» склеродермического кардиосклероза, нарушениями ритма. По данным патологоанатомических исследований, поражение сердца, не связанная с патологией лёгких или почек, встречается довольно часто (70% случаев), однако клинические проявления сердечной патологии у больных выражены весьма незначительно.

Выделяют раннюю, более обратимую фазу поражения миокарда, предшествующую развитию фиброза. С целью предотвращения более тяжелых и не обратимых изменений миокарда, которые в дальнейшем могут привести к поражению проводящей системы сердца, поражению коронарных сосудов и сердечной недостаточности, необходимо выявлять поражение миокарда именно на ранней стадии и проводить целенаправленную терапию. Это в свою очередь влияет не только на течение заболевания в целом, но и на дальнейший прогноз.

По данным литературы, поражение сердца при системной склеродермии составляет от 16 до 90 %. При нашем исследовании из 28 больных системной склеродермии у 17, что составило 62%, выявлены различные формы поражения сердца, проявляющееся как поражением самого миокарда так же и проводниковой системы сердца.

Поражение сердца, особенно миокарда, является ведущим висцеральным признаком склеродермии как по частоте, так и по значимости; кроме того, это основная причина внезапной смерти больных системная склеродермия. В основе кардиальной патологии лежат свойственные заболеванию процессы фиброзирования наряду с поражением мелких сосудов и нарушением микроциркуляции (при интактности основных коронарных артерий), которые приводят к развитию зон ишемии и некоронарогенного кардиосклероза. Нередко отмечаются увеличение сердца, нарушения ритма и проводимости, снижение сократительной функции миокарда, иногда зоны адинамии (при рентгенокимографии) и инфарктоподобные изменения на электрокардиографии.

Перикардит как проявление полисерозита обычно нерезко выражен. Рентгенологически у части больных обнаруживаются плевроперикардальные спайки. При эхокардиографии отмечаются утолщение оболочки и наличие небольшого количества жидкости. Морфологически в отдельных случаях наблюдается картина серозно-фибринозного перикардита.

По данным Гусевой, поражение сердца при системной склеродермии сопровождается скудной клиникой. При нашем исследовании поражение сердца клинически чаще проявлялось сердцебиением 7 (42%), болями в области сердца 3 (16%), одышкой 8 (48%), «перебои в работе сердца» ощущали 2 (11,7%) пациентов. При определении границ сердца выявлено смещение границ влево у 3(16%) больных. При аускультации сердца выявлено приглушенность тонов сердца 11 (65%), систолический шум над верхушкой у 4 (23%)больных.

По данным Онушенко И. А., лабораторная диагностика используется в основном для определения активности системной склеродермии. У большинства больных отмечается ускоренное СОЭ. У некоторых больных выявляется анемия, особенно при длительном течении заболевания, лейкоцитоз, реже лейкопения, изменения формулы крови. Так же отмечаются сдвиги в свертывающей системе крови в сторону гиперкоагуляции при поражении сердечнососудистой системы.

Данные лабораторных исследований имеют относительную диагностическую ценность. Исключение составляют специфические для системной склеродермии аНТН-Sc1-70-антитела, ALIA и анти-РНП-антитела, причем первые характеризуют острое течение заболевания и диффузную форму склеродермии, антитела к центромерам встречаются преимущественно при лимитированной форме и хроническом течении системной склеродермии, а антитела к РНП — при подостром течении и перекрестных формах системной склеродермии. Периферическая кровь изменена мало: лишь у отдельных больных отмечаются гипохромная анемия, лейкопения, несколько чаще лейкоцитоз.

Повышенная СОЭ наряду с С-реактивным белком (С-РБ), увеличением содержания фибриногена, серомукоида и аг-глобулинов отражают преимущественно воспалительную активность патологического процесса. При наших лабораторных исследованиях также прослеживалась связь между ускорением СОЭ, анемии с активностью процесса. При лабораторных исследованиях выявлено повышение скорости оседания эритроцитов в общем анализе крови у 7(42%) больных, снижение гемоглобина ниже 80 г/л у 8 (48%)больных. В анализах коагулограммы повышение фибриногена выше 400 у 7 (41%)больных и повышение протрамбинового индекса выше 100% у 5 (29%)больных.

Изменения в данных коагулограммы так же подтверждают связь изменений в свертывающей системе крови с поражением сердечнососудистой системы, в основном микроциркуляции.

Дополнительные инструментальные исследования, включая суточный мониторинг электрокардиографии, эхокардиографию, вентрикулографию, сцинтиграфию миокарда, способствуют ранней диагностике поражения сердца, выявлению дефектов перфузии, в том числе при нормальной электрокардиографии, прогностически неблагоприятных форм нестабильности миокарда, скрытой сердечной недостаточности.

Поражение эндокарда клапанов сердца может вести к образованию склеродермического, чаще митрального, порока сердца, который отличается от ревматического менее выраженным обезображиванием клапанов и как следствие известной "доброкачественностью" течения с редким развитием декомпенсации. Клинические симптомы и рентгенологическая картина порока не всегда отчетливы в связи с одновременным поражением миокарда, реже перикарда. У отдельных больных выявляется пролапс митрального клапана. При нашем исследовании поражения перикарда не отмечены, но поражение миокарда проявлялись различными изменениями.

Признаки миокардита наблюдаются у симптоматикой полимиозита, а так же миокардит ассоциируется с низкой выживаемостью больных. При нашем исследовании явления кардита на эхокардиоскопии выявлено у 7 (41%) пациентов проявляющееся дискинезией межжелудочковой перегородки у 5(29%) пациентов, диастолической дисфункцией левого желудочка у 3(17%), снижением фракции выброса  $< 45\%$  у 2 (11%), а также явлениями локального миокардиосклероза у 10 (58%) пациентов. При эхокардиоскопии исследовании по данным Гусевой Н.Г в 40% случаев наблюдается поражение перикарда проявляющееся фиброзом и склерозом листков перикарда.

По данным Онущенко И.А коронарные артерии обычно не изменяются, наблюдаются поражения микрососудов и нарушение микроциркуляции, что имеет значение в развитии ишемических и метаболических изменений миокарда, очагов некролиза и последующего фиброза. Схожие данные получены и при нашем исследовании, что доказывает факт нарушения кровоснабжения задней стенки левого желудочка у 17% исследованных больных системной склеродермии с поражением сердца.

Фиброз миокарда желудочков - характерный признак склеродермического поражения сердца, являющийся причиной систолической и диастолической дисфункции левого желудочка со снижением фракции выброса, что и подтверждает снижение ФВ у <45% у 9,4% больных при нашем исследовании.

По данным Е. Л. Насоновой аритмии и нарушения проводимости сердца выявляются у 70% больных и отличаются большим разнообразием.

При нашем исследовании нарушения ритма и проводимости сердца наблюдались в 64%. Частыми нарушениями ритма являются суправентрикулярная тахикардия, политопные и групповые экстрасистолы. При нашем исследовании нарушения ритма проявлялись по типу синусовой тахикардии у 7 (63%), синусовой аритмии 6(54%) и у 2 (18%) желудочковая экстрасистолия.

Выраженность аритмии коррелирует с тяжестью поражения сердца и существенно ухудшает прогноз. Нарушения проводимости сердца проявляются в основном удлинением интервала Р - Q, внутрижелудочковой проводимости и блокадой передней левой ножки пучка Гиса. При нашем исследовании отмечены такие же данные, а именно при электрокардиографическом исследовании удлинение интервала Р - Q наблюдалось у 5(42%) больных, нарушение кровообращения 2 (17%) и 9 (75%) блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса. У 11 больных

выявлены различные виды нарушения ритма. Чаще по типу синусовой тахикардии у 9(52%), синусовой аритмии 3(25%) и у 2 (17%) желудочковая экстрасистолия

Сочетание CREST синдрома (кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиоэктозия) с поражением сердца выразилось в сочетании признаков кардита с Синдромом Рейно у 7(33%) больных, эзофагита у 5(41%) больных, склеродактилии 3(25%) больных и кальциноза 1(8,3%) больной. Телеангиоэктозии при осмотре больных выявлены не были.

Выделяют раннюю, более обратимую фазу поражения миокарда, предшествующую развитию фиброза. С целью предотвращения более тяжелых и не обратимых изменений миокарда, которые в дальнейшем могут привести к поражению проводящей системы сердца, поражению коронарных сосудов и сердечной недостаточности, необходимо выявлять поражение миокарда именно на ранней стадии и проводить целенаправленную терапию. Это в свою очередь влияет не только на течение заболевания в целом, но и на дальнейший прогноз. Для ранней диагностики поражения сердечно-сосудистой системы необходимо проводить специальные методы исследования такие как электрокардиограмма, эхокардиоскопия с доплерограммой. Так же необходимо обследовать реологию крови: Коагулограмма (фибриноген, протромбиновый индекс), время свёртывания крови. В настоящее время при раннем и адекватном лечении больного прогрессирование процесса может быть замедлено, однако различия в эволюции и основных проявлениях системной склеродермии сохраняются.

Одним из основных препаратов используемых в настоящее время для лечения ССД является D пенициллинамин (Купренил). Препарат препятствует созреванию коллагена и тем самым ускоряет его распад. Клинический эффект D пенициллинамин проявляется преимущественно в улучшении кожного синдрома – уменьшении плотного отёка, индурации и пигментации кожи, уменьшении или исчезновении артралгий и миалгий, увеличении

объёма движений в суставах, а так же в уменьшении синдрома Рейно и улучшении трофики.

Из группы антифиброзных средств наибольшим эффектом обладает Д-пеницилламин (купренил, бианодин и др.), оказывающий многостороннее действие на метаболизм соединительной ткани и активно подавляющий избыточное фиброобразование. Является средством выбора при быстро прогрессирующей склеродермии, диффузной индурации кожи и висцерофиброзах. Антифиброзное действие препарата реализуется при длительном (не менее 6—12 мес) применении по схеме (250— 500—750—1000 мг/день с последующим снижением) и использованием поддерживающих доз (250— 300 мг/день) в течение 2—5 лет. Клинический эффект проявляется положительной динамикой кожного синдрома (уменьшение индурации и др.), суставномышечного (с увеличением объёма движений) и сосудистого (уменьшение синдрома Рейно, улучшение трофики)

У части больных отмечаются также положительная динамика изменений со стороны сердца, легких и пищеварительного тракта, замедление прогрессирования и даже регрессия (частичная) патологического процесса. При нашем исследовании положительная динамика на фоне длительного приёма препарата чётко прослеживается о чем говорят данные исследования. В связи с побочным действием препарата (дерматит, диспепсические нарушения, нефропатия и др.), выявляющимся у 1/3 больных, необходимы строгий врачебный контроль, прекращение лечения или снижение дозы пеницилламина при осложнениях. Из них наиболее опасными, требующими отмены препарата являются его воздействие на систему кроветворения и нефротоксическое действие.

Препарат меньше влияет на висцеральные проявления, особенно объективные, но при поражении сердца уменьшается или исчезает одышка, сердцебиение и кардиалгии. По данным Гусевой Н. Г. лишь у 1/3 больных

субъективные улучшения сопровождаются положительными объективными изменениями.

Под влиянием Купренила может приостанавливаться прогрессирование сердечной и другой висцеральной патологии, увеличивается выживаемость больных. Так, шестилетняя выживаемость больных системной склеродермией получавших Купренил составила 85%, а без него – 55%.

Это очередной раз указывает на положительный эффект от длительного непрерывного приёма препарата Купренил в малых дозах.

По нашим данным поражение сердца среди больных принимавших препарат Купренил составило 21% в то время как у больных, не принимавших препарат составило 75%. Так же отмечена корреляция между поражением сердца и длительностью приёмом препарата Купренил, которое выразалось в меньшей поражаемости сердечно-сосудистой системы на фоне длительного приёма препарата, что подтверждается литературными данными.

## **Выводы**

1. Для ССД с поражением сердца имеются характерные изменения при клинико-лабораторных и инструментальных обследованиях.
2. Сочетание CREST –синдрома с поражением сердца выражается с частым сочетанием признаков кардита с Синдромом Рейно и эзофагитом.
3. При длительном применении препарата Купренил в дозе 250 мг отмечается значительное снижение поражения сердца у больных ССД

### **Практические рекомендации.**

1. С целью раннего выявления поражения сердца у больных ССД рекомендуется проведение соответствующих исследований (коагулограмма, ЭКГ, ЭхоКС)
2. Для профилактики и приостановления прогрессирования поражения сердца рекомендуется длительный приём препарата Купренил

## Список литературы

1. Алексеева Л.И. и соавт. Отдаленные результаты многоцентрового исследования применения Структума при остеоартрозе. Терапевтический архив № 9, 2003г.
2. Алексеева Л.И. и соавт. Структум (хондроитинсульфат) – новое средство для лечения артроза. Терапевтический архив № 5, 1999.
3. Алексеева Л.И. современные подходы к лечению остеоартроза. РМЖ. 2003; 11 (4): 201-5.
4. Балабанова Р.М. Лечение болевого синдрома в ревматологии новым нестероидным противовоспалительным препаратом - ксефокам. Российский медицинский междисциплинарный научно-практический журнал, 1999. - № 10. – С. 15-18.
5. Баранова А.А «Детская ревматология» М. Медицина 2002
6. Безлепкина Н.А., Коробов А.М. Молекулярно-мембранные механизмы воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на биообъекты //Материалы XIV Международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии», Харьков, 16-19 мая 2000г.- Харьков. – 6-7.
7. Белов Б.С. Острая ревматическая лихорадка. // Рус. мед. журн. 1998; 18: 1199-204.
8. Белов Б.С. Острая ревматическая лихорадка. // Рус. мед. журн. 1998; 18:
9. Белов Б.С. Острая ревматическая лихорадка: современное состояние проблемы//РМЖ. – 2004. – Т.12, №6. – С. 33 – 42.
- 10.Беляева Л.М., Лазарчик Л.А., Лазарчик И.В., Кошлячева И.В. Клинико-генетические аспекты острой ревматической лихорадки у детей и подростков//Медицинская панорама. – 2003. - №1. – С.7-10.
- 11.Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. – Минск, «Вышэйшая школа», 2003. – 385с.

- 12.Беляева Л.М., Хрусталева Е.К., Колупаева Е.А., Лазарчик Л.А. Острая ревматическая лихорадка у детей и подростков. Современные представления//Медицина. – 2005. - №1. – С.30-32.
- 13.Беневоленская Л.И. Лечение структомом улучшает качество жизни больных. Медицинский курьер, 1998. - № 3-4 (10). – С. 45-46.
- 14.Бончук Н. Б. «Ревматические болезни» М. Медицина 2007
- 15.Высоцкий Г.Я « Системная и очаговая склеродермия» Медицина 1981
- 16.Гусева Н. Г. «Системная склеродермия и псевдосклеродермический синдром» М. Медицина 1993г
- 17.Гусева Н.Г. « 40 лет изучения Системной склеродермии» Вести. РАМН 1998, 12, 27-29.
- 18.Детская ревматология: Руководство для врачей/ Под ред. А.А.Баранова, Л.К.Баженовой. – М.: Медицина, 2002. – С.31-63.
- 19.Е. Л. Насонова «Ревматология» Москва « ГЭОТАР-Медиа» 2005
- 20.Заводовский Б.В. и соавтр. Связь уровня антител к гликозамингликанам хряща у больных остеоартритом с эффективностью лечения хондропротекторами. Терапевтический архив № 5, 1999.
- 21.Кельцев В.А. «Склеродермия» Монография, Самара 1995
- 22.Коршунов Н.И., Баранова Э.Я., Парусова Н.И. и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом. Рос. ревматол. 1998; 2: 26-31.
- 23.Кузьмина Н.Н. Проблема ревматической лихорадки у детей в начале XXI века// Леч.врач. – 2003 - №3. – С.4-9.
- 24.Лебедева Р.Н., Никола В.В. Фармакотерапия острой боли. М.: «Аир-арт», 1998.-С. 44-75.
- 25.Левин. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбаишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практ. Ревматол. 2004; 4:80-4.

- 26.Лесняк О.М. Дифференциальная диагностика ревматизма и Лайм-боррелиоза. // Клин. ревматология. 1995; 3: 11-3.
- 27.Лобенко О. О. Корж М.О., Дедух Н.В., Зупенець Ф.А. та спів. Остеоартроз. Консервативна терапія / Харків: Прапор, 1999. – 336 с.
- 28.Лузин В.И. изменения ультраструктуры минерального компонента кости неполовозрелых крыс при облучение гелий-неоновым лазером // Украинский медицинский альманах. – 1999.-Т.2. - № 1. –С. 66-69.
- 29.Лучихина Л. В. Ранняя диагностика и патогенетическая терапия артроза. Автореф. На соиск. Уч.ст.д.м.н. М, 1998. С.1-43.
- 30.Насонов В.А. «Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний» М. «Литтерра» 2003
- 31.Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.А. и др. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes): 10 лет изучения в России. // Клин. мед. 1998; 2: 4-11.
- 32.Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С. и др. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты. // Тер. архив. 1993; 11: 80-6.
- 33.Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Локальная терапия глюкокортикоидами. Русский медицинский журнал, 1999. - № 8. -С. 385-391.
- 34.Насонова В.А. и соавт. Итоги многоцентрового исследования применения Структума в России. Терапевтический архив №11, 2001г.
- 35.Насонова В.А. и соавт. Ревматические заболевания в свете международной статистики. Терапевтический архив № 5, 1998.
- 36.Насонова В.А., Бронзов И.А. Ревматизм. М., Медицина, 1978.
- 37.Насонова В.А., Бронзов И.А. Ревматизм. М., Медицина, 1978.
- 38.Насонова В.А., Кузьмина Н.Н. Ревматизм. // Ревматические болезни. Ред. В.А. Насонова, Н.В. Бунчук. М., Медицина. 1997; 144-59.

- 39.Насонова В.А., Кузьмина Н.Н. Ревматизм. // Ревматические болезни. Ред. В.А. Насонова, Н.В. Бунчук. М., Медицина. 1997; 144-59.
- 40.Насонова В.И. Ревматическая лихорадка (ревматизм): настоящее и будущее// Врач. – 1999. - №5. – С.4-6.
- 41.Насонова Е.Л. НПВП – перспективы применения в медицине. Москва, 2000г.
- 42.Насонова Е.Л., Алексеева Л.И. Хондроитин сульфат (Структума) при лечении остеоартроза: патогенетическое обоснование и клиническая эффективность. Терапевтический архив №11, 2001г.
- 43.Острая ревматическая лихорадка у детей и подростков (современные аспекты этиологии, патогенеза, лечение и профилактика): Учебно-методич.пособие/ Л.М.Беляева и др. – Мн.: БелМАПО, 2004. – 28с.
- 44.Панасюк А.Ф. и соавт. Хондроитин сульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани. Научно-практическая ревматология № 2, 2000 г.
- 45.Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Том III, глава 12. М.: Литтерра, 2003.
- 46.Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика первичного идиопатического остеоартроза. РМЖ, Том 9 № 7 – 8, 2001, стр.294
- 47.Цурко В.В. Остелартроз – современный взгляд на терапию заболевания. РМЖ, Том 5 № 4 -5, 2002, стр. 285.
- 48.Dajani A.S., Ayoub E., Bierman F.Z. et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. // Circulation. 1993; 87(1): 302-7.
- 49.Pavarasan R, Mallika M, Venkataraman S. (2006) Anti-inflammatori and free radical scavenging activity of Ricinus communis root extract. J Ethnopharmacjl.,20; 103 (3): 478-80

50. Lakshman , K Shivaprasad HN, Jaiprakash B and Mohan S., (2006) Anti-inflammatory and anti pyretic activities of *Hemidesmus indicus* root extract. *African Journal Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 3(1): 90-94.
51. Ndiaye M, Dieye AM, Marico F, Tall A, Sall Diallo A, Faye B. (2002) Contribution to the study of the anti-inflammatory activity of *Moringa oleifera*. *Dacar Med.*, 47 (2):210-2
52. Shu XS, Gao ZH, Yang XL. (2006) Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of *Smilax china* L. aqueous extract. *J Ethnopharmacol.*, 20; 103 (3): 327-32.
53. Verma PR, Joharapurkar AA, Chatpalliwar VA, Asnani AJ., (2005) Antinociceptive activity of alcoholic extract of *Hemidesmus indicus* in mice. *J Ethnopharmacol.*, 14; 102 (2): 298-301