

Глава 2

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Это хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим эрозивно-деструктивным полиартритом, быстрым развитием функциональных изменений в пораженных суставах и внесуставными проявлениями.

Эпидемиология

Распространенность и пол больных. В зависимости от используемых диагностических критериев распространенность РА среди взрослых достигает 1%. Клинически выраженные формы встречаются у 0,5% женщин и 0,1% мужчин. Это различие не столь выражено в детском и пожилом возрасте.

Женщины болеют примерно в 3 раза чаще. С возрастом распространенность заболевания увеличивается, а ее половые различия сглаживаются. Ревматоидный артрит встречается во всех странах и у представителей всех рас. Известно, что у сельских жителей Западной, Экваториальной и Южной Африки и у негров в странах Карибского бассейна он развивается несколько реже и протекает легче. Чаще всего заболевание начинается в 30–50 лет; у 80% больных начало заболевания приходится на 35–50 лет. У женщин 60–64 лет ревматоидный артрит возникает в 6 и более раз чаще, чем у женщин 18–29 лет.

Связь с HLA. У больных РА отмечают повышение частоты определения аллоантигенов HLA-DR4-DR1, DN4 и DN14, причем наличие первого считают маркером более тяжелого течения заболевания.

Серопринадлежность. У больных с ревматоидным фактором (РФ) в сыворотке крови (серопозитивных) заболевание протекает несколько иначе, чем у больных без РФ (серонегативных). У серопозитивных больных отмечают большее количество эрозий и внесуставных системных проявлений.

Этиология

В настоящее время доказательства этиологического значения какого-либо одного фактора или агента отсутствуют. Считается, что развивающаяся в ответ на воздействие некоего фактора (возможно, инфекционного) иммунная реакция предопределяет дальнейшее прогрессирование или затухание первичного синовита.

Внесуставные причины. Самые ранние проявления РА — воспаление и окклюзия мелких сосудов синовиальной оболочки, что свидетельствует о гематогенном попадании в сустав этиологического агента.

Полагают, что это может быть ответ на инфекцию у лиц с наследственной предрасположенностью к заболеванию.

Инфекции. Доказательствами этиологической роли инфекции при РА считают обнаружение на ранних стадиях болезни в синовиальной оболочке вирусоподобных частиц и развитие полиартрита при ряде вирусных и инфекционных заболеваний. Среди инфекционных агентов наиболее часто выделяют стрептококки группы В, микоплазмы и особенно вирус Эпштейна—Барра, локализующийся преимущественно в В-лимфоцитах и способный определять нарушение гуморального иммунитета.

Доказана более высокая частота инфицирования ВЭБ лимфоцитов у пациентов с РА по сравнению с клетками здоровых доноров. У больных РА определяют дефект в регуляции активности В-лимфоцитов, зараженных вирусом Эпштейна—Барра. Антитела к вирусу Эпштейна—Барра в высоком титре выявляются у 80% больных РА.

Возможно, что ВЭБ играет роль вторичного агента, способствующего нарушению иммунного ответа на ряд внутренних и внешних антигенов.

Возможно, вирус выступает в качестве поликлонального активатора продукции антител, что играет роль в дальнейшем прогрессировании (не в инициации) болезни.

Однако если причиной заболевания действительно является инфекция, ее возбудитель должен быть распространен повсеместно, так же как и сам ревматоидный артрит. Предположения об этиологической роли микоплазм, вируса Эпштейна—Барра, цитомегаловируса, парвовируса В19 и вируса краснухи до сих пор не доказаны. Не совсем понятно, каким образом инфекция приводит к хроническому воспалению суставов с характерной для ревматоидного артрита локализацией.

Возможно, артрит развивается в результате длительной персистенции возбудителя в суставах или накопления продуктов его жизнедеятельности в синовиальной оболочке.

Не исключено также, что при повреждении тканей сустава под действием инфекции появляются новые или ранее скрытые антигены, на которые развивается иммунный ответ. Показано, в частности, что при ревматоидном артрите в роли аутоантигенов могут выступать коллаген II типа и белки теплового шока.

Кроме того, в основе заболевания может лежать молекулярная мимикрия (сходство между чужеродными и собственными антигенами), в результате которой при иммунном ответе на антигены возбудителя вырабатываются антитела к аутоантигенам суставов. Недавно выявленное сходство некоторых антигенов грамотрицательных бактерий с HLA-DR подтверждает эту точку зрения.

Наконец, причиной заболевания могут быть некоторые вещества, вырабатываемые микроорганизмами, например суперантигены. Эти белки, вырабатываемые стафилококками, стрептококками, *Mycoplasma arthritidis* и другими микроорганизмами, могут непосредственно связываться с HLA-DR и переменным участком β -цепи антигенраспознающих рецепторов отдельных клонов Т-лимфоцитов, вызывая активацию последних. Роль суперантигенов в патогенезе ревматоидного артрита пока не доказана.

Генетические факторы. Данные генеалогических исследований свидетельствуют о генетической предрасположенности к ревматоидному артриту. Так, среди родственников 1-й степени больных ревматоидным артритом, сопровождающимся появлением ревматоидного фактора и других аутоантител, распространенность тяжелых форм заболевания примерно в 4 раза выше, чем среди населения в целом. Риск возникновения РА примерно в 16 раз выше у кровных родственников больных. Примерно у 10% больных ревматоидным артритом родственники 1-й степени также страдают этим заболеванием. У однояйцовых близнецов конкордантность по заболеванию как минимум в 4 раза выше, чем у двуйцовых близнецов или просто родных братьев и сестер. Однако даже у однояйцовых близнецов она составляет всего 15–20%, что говорит о том, что в патогенезе заболевания играют важную роль не только генетические факторы. Среди последних важнейшее значение имеет носительство HLA-DR4, выявляемое у 70% больных ревматоидным артритом и лишь у 28% здоровых лиц. Связь между HLA-DR4 и заболеванием обнаружена у представителей разных рас и этнических групп, включая белое население Северной Америки и Европы, индейцев чиппева, японцев, коренных жителей Мексики, Южной Америки и южных районов Китая. В некоторых этнических группах выявлена связь заболевания не с HLA-DR4, а с другими антигенами HLA-DR, например у евреев, проживающих в Израиле, — с HLA-DR1, а у североамериканских индейцев якима — с HLA-Dw16. У индийцев, страдающих ревматоидным артритом, выявляют и DR4, и DR1. Причину подобных различий удалось объяснить с помощью молекулярно-генетических исследований. Молекула белка HLA-DR состоит из α -цепи, строение которой всегда одинаково, и полиморфной β -цепи. Продукты разных аллелей различаются только строением β -цепи. Наибольшим полиморфизмом обладают три ее гиперварибельных участка. Показано, что все антигены HLA-DR, связанные с ревматоидным артритом, имеют идентичные или сходные аминокислотные последовательности в третьем гиперварибельном участке β -цепи.

Таким образом, предрасположенность к ревматоидному артриту связана с наличием определенной аминокислотной по-

следовательности на третьем гипервариабельном участке β-цепи HLA-DR, независимо от того, какой антиген (HLA-DR4, HLA-Dw16 или HLA-DR1) несет эту последовательность. Установлено, что у носителей HLA-Dw4 (DRB1*0401) или HLA-Dw14 (DRB1*0404) риск заболевания составляет соответственно 1:35 и 1:20, а у носителей обоих вариантов он еще выше. Отсутствие связи между антигеном HLA-DR4 и риском заболевания у представителей некоторых этнических групп объясняется большим количеством вариантов этого антигена и неодинаковой распространенностью этих вариантов в разных этнических группах. Так, у белого населения Северной Америки чаще встречаются HLA-Dw4 и HLA-Dw14, а среди японцев и жителей южных районов Китая — HLA-Dw15. Носительство любого из этих вариантов сопряжено с высоким риском ревматоидного артрита. У израильских евреев, у которых риск ревматоидного артрита не связан с HLA-DR4, распространен в основном другой вариант этого антигена — HLA-Dw10. В некоторых других расовых и этнических группах также отсутствует связь заболевания с вариантами HLA-DR4. Так, примерно у 75% американских негров, больных ревматоидным артритом, варианты HLA-DR4 не выявляются, а у испанцев и итальянцев заболевание связано с HLA-DR10.

Другие гены области HLA-D тоже могут влиять на предрасположенность к ревматоидному артриту. Полагают, что некоторые из них, например HLA-DR5, HLA-DR2, HLA-DR3 и HLA-DR7, препятствуют развитию заболевания, поскольку у больных ревматоидным артритом они выявляются реже, чем у здоровых. Три аллеля HLA-DQ-HLADQB1*0301, HLA-DQB1*0302 и HLA-DQB1*0501, часто наследуемые сцепленно с HLA-DR4 или HLA-DR1, напротив, связаны с высоким риском заболевания. Обнаружена связь между генами HLA и течением болезни. Так, при быстро прогрессирующем ревматоидном артритом с ранним началом и внесуставными проявлениями часто выявляют аллели HLA-DRB1*0401 или HLA-DRB1*0404, а при медленно прогрессирующих формах заболевания — аллель HLA-DRB1*0101. Одновременное носительство HLA-DRB1*0401 и HLA-DRB1*0404 связано с высоким риском быстро прогрессирующего ревматоидного артрита, поражающего не только суставы, но и другие органы.

Показано, что предрасположенность к ревматоидному артритом определяется не только генами HLA, но и другими генами, в том числе генами антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов и тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов.

Наряду с генами HLA, определяющими предрасположенность к ревматоидному артритом, обнаружена связь между некоторыми генами и риском побочных эффектов лекарственных средств, используемых для лечения этого заболевания. Так, у носителей аллеля HLA-DR3 (DRB1*0301) повышен риск побочных эффектов препаратов золота: протеинурии, тромбоцитопении и, возможно, сыпи. Этот же аллель связан с высоким риском протеинурии при лечении пеницилламином. Однако эффективность лечения в целом не зависит от носительства тех или иных генов HLA.

По-видимому, риск ревматоидного артрита зависит не только от генетической предрасположенности, но и от действия факторов внешней среды. Так, эпидемиологические исследования, проведенные в Африке, показали, что при наличии сходных генетических факторов наиболее заметное влияние на риск и тяжесть заболевания оказывают климат и проживание в городе.

Гормональные факторы. О роли половых гормонов и пролактина свидетельствует тот факт, что в возрасте до 50 лет РА встречается примерно в 2–3 раза чаще у женщин, чем у мужчин, а в более позднем возрасте эти различия нивелируются. Прием контрацептивов и беременность снижают риск развития РА у женщин. Напротив, в период лактации (гиперпролактинемия) риск заболеть РА существенно увеличивается. Важный механизм, определяющий быстрый переход острого воспаления в хроническое при РА, связан с дефектами на уровне оси гипоталамус—гипофиз—надпочечник (ГГН). Это проявляется в нарушении синтеза кортизола, играющего важную роль в предотвращении избыточной активации иммунной системы и хронизации воспаления.

В целом, вклад генетических факторов в развитие РА составляет 15%, а факторов внешней среды — 85%.

Итак, ревматоидный артрит — мультифакторное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в развитии которого принимают участие множество факторов: внешней среды, им-

мунные, генетические, гормональные и др. Возможное этиологическое значение имеют следующие факторы:

- *экзогенные*: вирусы (парвовирус В19, ретровирусы, вирус Эпштейна—Барра), бактериальные суперантигены (микоплазма, микобактерии, кишечные бактерии), токсины, в том числе компоненты табака;
- *эндогенные*: коллаген типа II, стрессорные белки и др.;
- *неспецифические*: травма, аллергены и др.

Предполагается, что потенциальные этиологические (триггерные) факторы играют не прямую, а опосредованную роль в развитии РА.

Патогенез

В основе патогенеза РА лежат глубокие нарушения иммунного ответа с дисбалансом количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток, с нарушением их функциональной активности и клеточной кооперации (схема 2). Результатом взаимодействия макрофагов, Т- и В-лимфоцитов является выработка антител, которые при соединении с антигеном образуют иммунные комплексы, запускающие каскад иммуновоспалительных реакций.

Неизвестный этиологический фактор (экзогенный или эндогенный) запускает гетероспецифический иммунный ответ. Повреждение сустава начинается с воспаления синовиальной оболочки, приобретающего пролиферативный характер (паннус) с разрушением хряща и кости.

Однако изучение ранних стадий суставного процесса в эксперименте показывает, что начальная синовиальная пролиферация может не сопровождаться признаками воспаления, поэтому предполагается решающее значение эндогенных факторов роста, специфически влияющих на синовиальные ткани. В некоторых случаях происходит спонтанная или вызванная лечением регрессия воспалительных пролиферативных изменений.

Предполагается, что на ранней стадии РА поражение суставов связано не со специфическим иммунным ответом на «артритогенный» антиген, а с «неспецифической» воспалительной реакцией, индуцированной различными стимулами, которая

в свою очередь (у генетически предрасположенных индивидуумов) приводит к патологической реакции синовиальных клеток. В дальнейшем в результате «рекрутирования» иммунных клеток (Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки) в полости сустава происходит формирование «эктопического» лимфоидного органа, клетки которого начинают синтезировать аутоантитела к компонентам синовиальной оболочки. Аутоантитела (ревматоидные факторы, антитела к филлагрину, глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназе и др.) и иммунные комплексы, активируя систему комплемента, еще больше усиливают (амплифицируют) воспалительную реакцию, вызывающую прогрессирующее повреждение суставных тканей.

Тип, интенсивность и течение ревматоидного воспаления во многом определяют гены иммунного ответа.

При РА иммунные клетки инфильтрируют синовиальную мембрану и интегрируют в синовиальную жидкость. Они продуцируют провоспалительные и противовоспалительные цитокины. Они регулируют реакции, в результате которых развивается воспаление.

Большое количество молекул адгезии на эндотелии сосудов синовиальной оболочки и действие цитокинов способствуют выходу клеток из сосудистого русла в ткани. Хотя эти изменения сосудистой стенки характерны для ревматоидного артрита, они могут наблюдаться и при хронических артритах другого происхождения. Размеры и состав клеточных инфильтратов в синовиальной оболочке могут быть разными. Однако обычно в них преобладают Т-лимфоциты, особенно лимфоциты CD4, которые часто располагаются вблизи макрофагов и дендритных клеток, экспрессирующих HLA-DR. Кроме того, в синовиальной оболочке повышается относительное содержание Т-лимфоцитов, антигенраспознающий рецептор которых образован γ - и β -цепями. Абсолютное число этих клеток невелико, и их роль в патогенезе ревматоидного артрита неясна. Лимфоциты CD4 представлены в основном клетками памяти, которые преобладают в инфильтратах вокруг посткапиллярных венул. Лимфоциты CD8 равномерно распределены в толще синовиальной оболочки. Обе субпопуляции Т-лимфоцитов экспрессируют ранний активационный маркер CD69. Наряду с Т-лимфоцитами в синовиальной

Глава 9

ДЕРМАТОМИОЗИТ–ПОЛИМИОЗИТ

Определение. *Дерматомиозит* — это заболевание, характеризующееся системным поражением поперечно-полосатой мускулатуры и своеобразным поражением кожных покровов. Относится к группе системных заболеваний соединительной ткани. Если поражение кожи отсутствует, применяется термин «полимиозит».

Классификация воспалительных миопатий (по Woltman R.L., 1994)

I. Идиопатические воспалительные миопатии:

- Первичный полимиозит.
- Первичный дерматомиозит.
- Ювенильный дерматомиозит.
- Миозит, ассоциирующийся с ДБСТ.
- Миозит, ассоциирующийся с опухолями.
- Миозит с «включениями».
- Миозит, ассоциирующийся с эозинофилией.
- Оссифицирующий миозит.
- Локализованный или очаговый миозит.
- Гигантоклеточный миозит.

II. Миопатии, вызываемые инфекциями

III. Миопатии, вызываемые лекарственными средствами и токсинами

Эпидемиология

Заболевание встречается в любом возрасте. Ежегодно диагностируется 5 новых случаев на 1 млн населения. Болеют чаще женщины. Соотношение женщин и мужчин при этом заболевании достигает 3:1. При опухолевом миозите и ювенильном ДМ в соотношении 1:1, а при миозите, ассоциирующемся с ДБСТ, в соотношении 10:1. Миозит с включениями развивается в 3 раза чаще у мужчин, чем у женщин. Отмечено два возрастных пика заболевания: 11–17 и 35–60 лет. Полимиозит у взрослых часто сопровождается онкологическим заболеванием. Опухолевый ДМ составляет 20–30% всех случаев заболевания, особенно в возрастной группе старше 50 лет.

Таким образом, причин воспалительных миопатий достаточно много.

Этиопатогенез

В связи с тем что этиология этих заболеваний неизвестна, а ведущими клиническими проявлениями являются мышечные изменения воспалительного генеза, ДМ и ПМ, а также некоторые другие заболевания часто обозначают более широким термином — **идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ)**, однако только первые два рассматриваются как прототипы аутоиммунной патологии скелетной мускулатуры человека (схема 28).

Причина возникновения дерматомиозита неизвестна. Не исключается вирусная природа заболевания (пикорнавирусы, вирус Коксаки В₂, А₉), а также участие бактериальных, паразитарных (риккетсиоз, шистоматоз, трихинеллез и др.) инфекций. Описаны случаи развития ДМ и ПМ после перенесенной краснухи, герпетической инфекции, введения вакцин и сывороток, приема лекарственных препаратов. Провоцирующими факторами могут явиться переохлаждение, инсоляция, избыточная физическая нагрузка и др.

Повышенные титры антител к пикорнавирусам обнаружены в крови больных дерматомиозитом детей, а высокие титры антител к *Toxoplasma gondii* найдены в крови больных полимиозитом взрослых. У некоторых больных в мышечных волокнах были обнаружены вирусоподобные частицы.

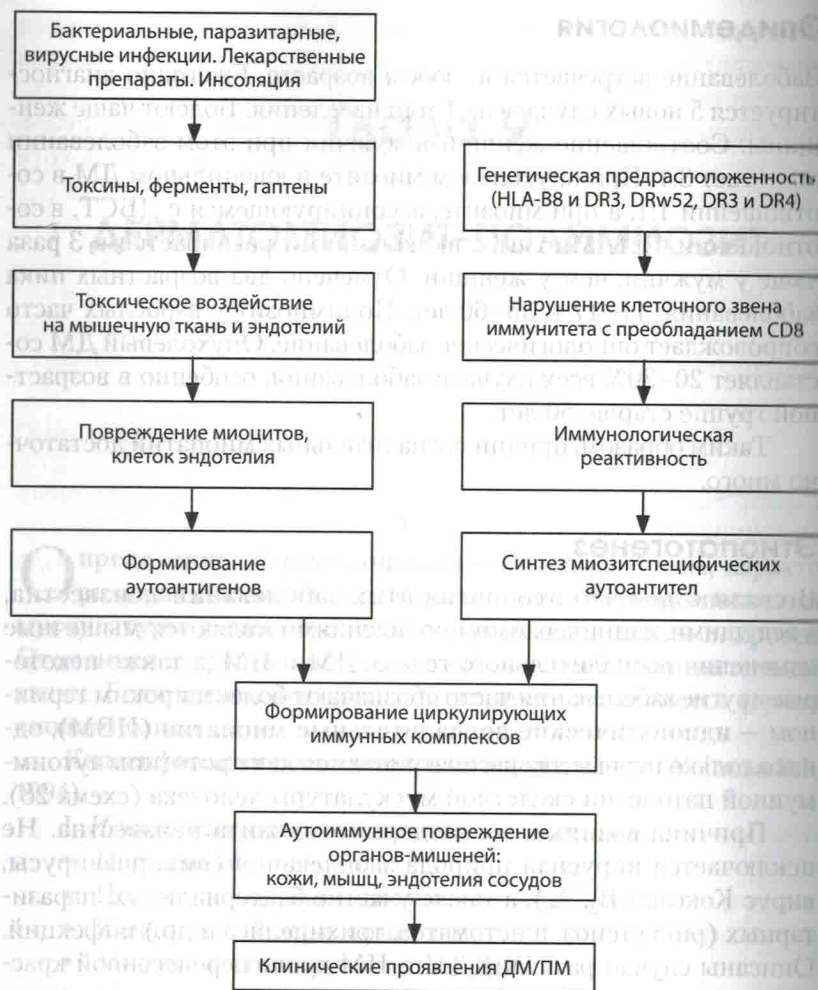


Схема 28. Патогенез дерматомиозита—полимиозита

До настоящего времени не удалось выделить вирусы из мышц больных. Результаты вирусологических и серологических исследований, а также неудачные попытки воспроизвести миозит у экспериментальных животных путем введения им экстрактов мышечной ткани больных не позволяют подтвердить вирусную природу этих заболеваний. Тем не менее нельзя исключить, что

образование аутоантител к цитоплазматическим белкам связано с иммунным ответом на измененные вирусы, антигены которых напоминают собственные антигены организма.

В последние годы нашла подтверждение и наследственная предрасположенность к развитию ДМ и ПМ. Описаны случаи заболевания у кровных родственников, а также частая выявляемость у больных ассоциации маркеров HLA-B8 и DR3.

Аутоиммунитет. Роль наследственности и иммунных механизмов в патогенезе подтверждается наличием семейных случаев и частым выявлением HLA-DR3 и HLA-DRw52 у больных.

1. Гуморальный. У большинства больных при воспалительных миопатиях находят аутоантитела при использовании культуры эпителиальных клеток человека (Нер-2). Некрозу мышечных волокон при ДМ предшествует поражение сосудов, опосредованное антителами. Одним из вероятных механизмов аутоиммунизации у больных ДМ и ПМ является перекрестная реакция между инфекционными антигенами и аутоантигенами, к которым формируются аутоантитела.

Поэтому важная роль может принадлежать феномену молекулярной мимикрии, так как антитела к синтетазам транспортных РНК, выявляемые у некоторых больных, могут быть следствием молекулярной мимикрии вируса и антигенных детерминант внутриклеточных ферментов. Образующиеся циркулирующие иммунные комплексы откладываются в тканях (мышцах, коже, сосудах и др.) и ведут к развитию иммунокомплексного воспаления.

Развитие опухолевого ДМ связывается как с возможностью прямого токсического действия на мышцы опухолевых субстанций, так и с развитием аутоиммунной реакции вследствие общности антигенов опухолевой и мышечной ткани.

Внутрисосудистые отложения иммунных комплексов при дерматомиозите, особенно ювенильном, связывают с повреждением эндотелиальных клеток и последующей обструкцией мелких сосудов.

2. Клеточный. Многочисленные данные свидетельствуют о роли клеточных иммунных нарушений в развитии данных заболеваний. Предполагается, что поражение мышц при ПМ связано с развитием Т-клеточной цитотоксичности против мышечных

клеток, экспрессирующих антигены класса I главного комплекса гистосовместимости. Центральным патогенетическим фактором болезни считают деградацию мышечных элементов и инфильтрацию сенсibilизированными лимфоцитами и макрофагами.

При *полимиозите* лимфоциты периферической крови продуцируют лимфотоксины, направленные против мышечных элементов (перфорин и гранзим). В воспалительных мышечных инфильтратах находят цитотоксические CD8+-Т-лимфоциты.

При *дерматомиозите* доминирующие клетки в инфильтратах CD4+-Т-клетки и В-лимфоциты, что связывают с большим, чем при полимиозите, значением гуморальных факторов аутоиммунитета, приводящим к комплементзависимому повреждению микрососудов.

Патоморфология и классификация

Основные очаги воспаления — скелетная мускулатура, иногда миокард. Поражения кожи встречаются реже.

В *воспалительных инфильтратах* преобладают лимфоциты и плазматические клетки, также присутствуют макрофаги, эозинофилы и нейтрофилы:

- при полимиозите CD8+-клетки инфильтруют мышечные волокна;
- при дерматомиозите вокруг мелких сосудов накапливаются CD4+-клетки и В-лимфоциты.

Повреждение мышечных волокон

1. Основные изменения — очаговый некроз, дегенерация мышечных волокон и потеря поперечной исчерченности.
2. Признаки регенерации в скелетных мышцах проявляются увеличением числа мышечных ядер, базофилией мышечных элементов.
3. При хроническом течении возникают интерстициальные фиброзные инфильтраты.
4. При длительном течении мышцы атрофируются и замещаются плотной соединительной тканью. Развиваются фиброзные контрактуры, которые необратимы.

Повреждение кожи — атрофия сосочков, истончение эпидермиса, утолщение и изменение структуры коллагеновых волокон,

Классификация дерматомиозита—полимиозита

1. Первичный полимиозит.
2. Первичный дерматомиозит.
3. Дерматомиозит—полимиозит при злокачественных новообразованиях.
4. Детский дерматомиозит—полимиозит.
5. Дерматомиозит—полимиозит в сочетании с заболеваниями соединительной ткани.

I. Клинические синдромы. Данное заболевание может проявляться следующими клиническими синдромами:

1. *Полимиозит.* Основные проявления — мышечная слабость в проксимальных отделах верхних конечностей и повышение активности мышечных ферментов. Возможны поражения внутренних органов. Поражения кожи отсутствуют. Заболевание плохо поддается лечению, особенно если обнаружены антитела к распознающим сигналы частицам. У таких больных наблюдают тяжелое течение болезни с частым поражением миокарда.

2. *Дерматомиозит.* От полимиозита его отличают кожные поражения. Обычно дерматомиозит хорошо поддается лечению. Существует 2 варианта течения болезни, различающиеся клиническими признаками и прогнозом. Они отличаются по степени выраженности симптомов.

Кроме классических вариантов ДМ и ПМ, можно выделить несколько клинико-иммунологических подтипов, развитие которых ассоциируется с синтезом различных типов антител. Эти подтипы различаются не только по спектру клинических проявлений, но и по иммуногенетическим маркерам, прогнозу, ответу на применение глюкокортикостероидов.

Первый вариант с антителами к синтетазам. Синтез антител к аминоксил-тРНК-синтетазам ассоциируется с развитием так называемого антисинтетазного синдрома, для которого характерны следующие основные признаки: острое начало миозита, интерстициальное поражение легких, симметричный полиартрит и «руки мастерового», возможны лихорадка и феномен Рейно. Дебют заболевания — преимущественно в весеннее время.

Характерным проявлением антисинтетазного синдрома является интерстициальное поражение легких, которое выявляется у 50–70% больных с наличием антител Jo-1. Развитие артрита чаще