

Кожный васкулит у больных ревматоидным артритом

Д.В. Бестаев, Д.Е. Каратеев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Давид Владимирович Бестаев
davidbestaev@rambler.ru

Contact:
David Bestaev
davidbestaev@rambler.ru

Поступила 31.11.12

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительно-деструктивным поражением суставов и внесуставными проявлениями с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Одним из системных проявлений РА является кожный ревматоидный васкулит (РВ). К факторам, предрасполагающим к развитию РВ при РА, относятся мужской пол, высокие титры ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинейтрофильных цитоплазматических антител и наличие других внесуставных проявлений.

Развитие РВ может быть связано с отложением иммунных комплексов в стенках сосудов. Активность РВ коррелирует с высоким уровнем РФ, АЦЦП, антиядерных антител.

Классическими признаками РВ являются периферическая гангрена, множественный мононеврит, а также склерит, перикардит и поражение легких. Однако чаще встречается поражение кожи: инфаркты околонулевого ложа (дигитальный артериит), капилляриты, сетчатое ливедо и хронические язвы голени.

Развитие РВ ухудшает прогноз заболевания. До того как в клиническую практику были внедрены принципы раннего назначения и использования базисных противовоспалительных препаратов, 5-летняя выживаемость больных РВ составляла 28–40%.

РВ не является самостоятельным заболеванием и в подавляющем большинстве случаев сам по себе угрозы для больного не представляет и лечения не требует. Специальное лечение по поводу кожного васкулита требуется только при наличии трофических язв.

В статье рассмотрены вопросы патогенеза, тактики лечения РВ у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ревматоидный васкулит; лечение трофических язв.

Для ссылки: Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ. Кожный васкулит у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):91–98.

CUTANEOUS VASCULITIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

D.V. Bestaev, D.E. Karateev

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by inflammatory and destructive joint damage and extra-articular manifestations involving various organs and systems in the pathological process. One of systemic manifestations of RA is cutaneous rheumatoid vasculitis (RV). Factors predisposing to the development of RV in RA patients include male gender, high titers of rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and presence of other extra-articular manifestations.

RV may develop due to immune complex deposition on the vascular walls. RV activity correlates with high level of RF, anti-CCP and anti-nuclear antibodies.

The typical signs of RV include peripheral gangrene, mononeuritis multiplex, as well as scleritis, pericarditis and lung damage. However, skin lesions, such as periungual infarction (digital arteritis), capillaritis, livedo reticularis, and chronic leg ulcers, are more common signs.

Development of RV worsens the prognosis of the disease. The 5-year survival rate of RV patients was 28–40% until the principle of early administration of basic anti-inflammatory drugs was implemented.

RV is not an independent disease; in most cases, RV alone does not impose a threat to a patient and requires no treatment. Special treatment of cutaneous vasculitis is required in case of venous ulcers only.

The article discusses the pathogenesis issues and strategies of RV treatment in RA patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; rheumatoid vasculitis; treatment of trophic ulcers.

For references: Bestaev DV, Karateev DE. Cutaneous vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):91–98.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-91-98>

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительно-деструктивным поражением суставов и внесуставными проявлениями с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Заболевание поражает лиц преимущественно трудоспособного возраста, и, несмотря на последние достижения в терапии, РА имеет тенденцию к прогрессированию, приводящему к снижению качества жизни и частой инвалидизации пациентов [1, 2]. Ежегодная частота возникновения новых случаев РА составляет около 0,02% [3].

С 2000 по 2010 г. отмечен рост заболеваемости РА на 4,5% [4].

Одним из системных проявлений РА является кожный ревматоидный васкулит (РВ; язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит).

К факторам, предрасполагающим к развитию РВ при РА, относятся мужской пол, высокие титры ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) и наличие других внесуставных проявлений [5–9].

В исследованиях S. Turesson и соавт. [10] отмечалась ассоциация РВ с носительством HLA-C3 и курением. Другие ученые связывают его возникновение с HLA-DRB1 генотипами *0401/*0401, *0401/*0404 и *0101/*0401 [11].

Развитие РВ может быть связано с отложением иммунных комплексов в стенках сосудов. Эта точка зрения базируется, в частности, на обнаружении у большинства подобных больных высоких титров РФ классов IgM и IgG, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иногда криоглобулинов, содержащих РФ и антитела к компонентам клеточного ядра. Уровень отдельных фракций и общей активности комплемента нередко снижен, а содержание продуктов его деградации — повышено. Иммунофлюоресцентные исследования прямо указывают на отложения IgM, IgG и компонентов комплемента в пораженных сосудистых стенках [12, 13]. РВ нередко сопровождается снижением содержания С4-компонента комплемента при нормальной концентрации С3 [14, 15]. В период ремиссии заболевания концентрация С4 не отличается от нормы. Полагают, что мониторинг уровня С4 может быть использовано для оценки эффективности терапии [16].

Активность РВ коррелирует с высоким уровнем РФ, АЦЦП, антиядерных антител [17].

В развитии васкулита при РА могут участвовать молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1), Е-селектин и фактор некроза опухоли α (ФНО α) [18, 19].

Возникновение системных васкулитов может быть опосредовано несколькими иммунными, а возможно, и неиммунными, патологическими механизмами. Большое значение отводится активации клеточного иммунитета, характеризующейся в некоторых случаях преобладанием Th1-типа иммунного ответа, с увеличением выработки провоспалительных цитокинов, инфильтрацией Т-лимфоцитами и макрофагами стенки сосуда, образованием гранулем. При этом одним из этапов иммунного воспалительного процесса является продукция активированными макрофагами и нейтрофилами протеолитических ферментов и активных форм кислорода. Полагают, что с этими процессами тесно связан феномен образования новых микрососудов (ангиогенез), который способствует формированию воспалительного клеточного инфильтрата в поврежденных участках сосудистой стенки. Не менее важным звеном патогенеза васкулитов является активация гуморального иммунитета с выработкой аутоантител и образованием иммунных комплексов, включая криоглобу-

лины. Важное значение в развитии системных васкулитов имеют активация сосудистого эндотелия, увеличение экспрессии на его поверхности молекул адгезии, нарушение нормальных механизмов апоптоза эндотелиальных клеток и взаимодействия между ними и лейкоцитами. Полагают, что все эти факторы могут вызывать увеличение связывающей активности эндотелия, потерю им поверхностных компонентов с антикоагулянтной активностью и высвобождение прокоагулянтных субстанций.

Наряду с этим в повреждении сосудистой стенки при васкулитах принимают участие и тромбоциты. В опосредованном активированными тромбоцитами повреждении сосудов задействованы разнообразные механизмы; некоторые из них связаны с участием этих клеток в синтезе различных воспалительных медиаторов, обладающих вазоактивными, хемотаксическими, тромбогенными и протеолитическими свойствами, вызывающих активацию комплемента и усиливающих опосредованное нейтрофилами тканевое повреждение [12].

В 1951 г. Sokoloff впервые при исследовании биоптата кожно-мышечного лоскута у больных РА обнаружил воспалительные изменения в стенках мелких артерий. В настоящее время установлено, что в патологический процесс могут одновременно вовлекаться сосуды различного калибра и локализации.

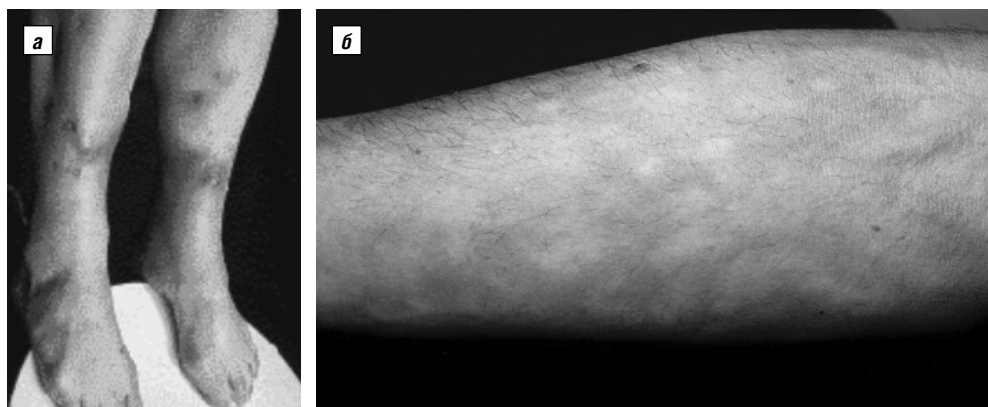
Многие авторы высоко ценят изучение кожного биоптата для диагностики васкулита при РА. А. Филипович и соавт. (1992) выявили связь клинических проявлений васкулита при РА с наличием морфологических признаков поражения мелких сосудов в биоптате кожи.

Выделяют три основных клинико-гистологических типа РВ:

1. Дигитальный артериит с пролиферацией интимы сосудов и формированием тромбов. У больных с этим типом васкулита наблюдается поражение ногтевых фаланг.

2. Воспаление венул, мелких артерий, артериол и капилляров кожи с фибриноидным некрозом и инфильтрацией их стенки мононуклеарными клетками, лейкоцитоклазией и экстравазацией эритроцитов. Для него характерны кожные язвы и пальпируемая пурпура.

3. Некротизирующий артериит с вовлечением артерий мелкого и среднего калибра, приводящий к поражению висцеральных органов и периферических нервов, часто неотличимый от классического узелкового полиартериита.



Ливедо-ангиит (а, б)

Классическими признаками РВ являются периферическая гангрена, множественный мононеврит [20, 21], а также склерит, перикардит и поражение легких. Однако более часто встречаются поражения кожи: инфаркты околоногтевого ложа (дигитальный артериит), капилляриты, сетчатое ливедо и хронические язвы голени (см. рисунок).

Для больных РА с **дигитальным артериитом** характерно наличие других внесуставных проявлений РА, включая ревматоидные узлы, полинейропатию, диффузную атрофию мышц, лимфаденопатию, капилляриты.

Высокая клиническая активность процесса при дигитальном артериите коррелирует с увеличением значений лабораторных признаков воспалительных и иммунологических нарушений. Отмечается повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка. Характерно также сочетание высоких титров РФ и ЦИК.

Наличие васкулита у больных дигитальным артериитом подтверждается результатами гистологического исследования биоптатов кожи, взятых вне очага поражения с нижней трети предплечья, в которых обнаружены признаки продуктивного васкулита с лимфогистиоцитарной или лимфомакрофагальной инфильтрацией сосудов, тромбирование сосудов, периваскулярный отек, отложение фибриноида, т. е. реакции, характерные для воспалительного процесса. Внешне инфаркты околоногтевого ложа напоминают след занозы. Как правило, они проходят бесследно или оставляют неглубокий рубец. Развитие облитерирующего эндартериита в более крупных артериях проявляется гангреной пальца и может привести к ампутации фаланг. Язвенные изменения кожи и подлежащих мягких тканей локализуются в основном в нижней трети голени по передней поверхности. Они обычно глубокие, с некрозом тканей, трудно заживают при проведении неспецифической терапии, которая практикуется при трофических язвах, обусловленных венозной недостаточностью. По данным В.А. Насоновой [22], у всех больных с некротизирующим васкулитом были обнаружены продуктивные процессы и свечение иммунных комплексов в стенках сосудов субэпидермальной зоны, причем выявлена корреляция между выраженностью клинических проявлений и интенсивностью свечения комплексов в стенках сосудов в дермоэпидермальном слое. Язвенно-некротические изменения нередко сочетаются с другими кожными сосудистыми нарушениями: синдромом Рейно, ливедо, дигитальным артериитом и геморрагиями. У большинства больных наблюдается выраженная атрофия мышц. Обращает на себя внимание факт наличия множественных ревматоидных узлов у этой категории больных и проявления полинейропатии. В данной когорте пациентов также выявлена корреляция между показателями клинической и лабораторной активности. Помимо увеличения СОЭ, анемии, фибриногенемии, для больных с язвенно-некротическим васкулитом характерно высокое содержание иммуноглобулинов всех классов, ЦИК и общего комплемента, а также высоких титров РФ. Воспалительный процесс сопровождается усилением агрегации форменных элементов крови, повышением вязкости с развитием гиперкоагуляции. Результаты биопсии подтверждают иммунокомплексную природу васкулита по наличию IgG, C3, фибрина в стенке сосудов [23].

Ладонные и подошвенные капилляриты обычно возникают у пациентов с высокой активностью заболевания и

сочетаются с лихорадкой, потерей массы тела, лимфаденопатией. У части больных также выявляются перикардит, адгезивный полисерозит, мочевого синдром, полинейропатия, образование множественных ревматоидных узлов. В пользу иммунокомплексной природы васкулита говорит частота обнаружения ЦИК и наличие антинуклеарного фактора (АНФ).

В нижних отделах голени при РА может развиваться **геморрагический васкулит**, характеризующийся мелкими высыпаниями, диаметром от нескольких миллиметров до 1–2 см, выступающая над поверхностью кожи («пальпируемая пурпура»), иногда сочетающаяся с папулами и крапивницей. В области высыпаний отмечаются жжение, зуд или боль. В основе этого типа кожных изменений лежит поражение венул, проявляющееся фибриноидным некрозом и воспалительным инфильтратом, состоящим из распадающихся нейтрофилов и мононуклеаров (лейкокластический венулит) [24].

Развитие геморрагий большинство клиницистов связывают с трофическими нарушениями, обусловленными длительностью болезни и/или приемом глюкокортикоидов (ГК). Однако они могут быть одним из проявлений васкулита, так как для этих больных характерно наличие полисиндромной картины заболевания с формированием ревматоидных узлов, полинейропатии и других изменений.

К типичным кожным проявлениям РВ относится сетчатое ливедо, которое иногда может сочетаться с обширными некрозами кожи и длительно не заживающими язвами. Патогистологическая структура кожных изменений зависит от давности заболевания и стадии развития процесса, но во всех случаях укладывается в картину дермального и/или гиподермального васкулита той или иной степени выраженности. Обычно отмечаются отеки сосудистых стенок, набухание и пролиферация эндотелия, инфильтрация сосудистых стенок и периваскулярных зон лимфоцитами, гистиоцитами, фибробластами, плазмócитами, нейтрофилами. Стенки сосудов утолщаются, подвергаются фибриноидным изменениям, нередко гиалинизируются. Просвет сосудов может сужаться, облитерироваться и тромбироваться. В случаях умеренного ливедо явления васкулита незначительны и ограничиваются набуханием сосудистого эндотелия, отеком стенок и небольшой периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

Развитие РВ ухудшает прогноз заболевания. До того как в клиническую практику были внедрены принципы раннего назначения и использования базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), 5-летняя выживаемость больных РВ составляла 28–40%.

РВ не является самостоятельным заболеванием и в подавляющем большинстве случаев сам по себе никакой угрозы для больного не представляет и специального лечения не требует. Это внесуставное проявление РА, его можно рассматривать как неблагоприятный прогностический фактор. Специальное лечение по поводу кожного васкулита требуется только при наличии трофических язв. В лечении трофических язв при системных заболеваниях в первую очередь необходима терапия основного заболевания.

В тяжелых случаях назначаются ГК с циклофосфамидом (ЦФ) или азатиоприном в средних терапевтических дозах (по 100–150 мг/сут в течение 2–3 нед).

Эффективным методом лечения является интермиттирующая пульс-терапия ЦФ 10–15 мг/кг и метилпреднизолоном 1000 мг (внутривенно каждые 2 нед в течение 6 нед, с увеличением интервала между введениями до 3 нед в течение 9–12 мес; табл. 1). Кроме того, необходимо отметить положительное влияние метотрексата (МТ) в комбинации с ГК не только на прогрессирование эрозивного артрита, но и на проявления РВ [25, 26]. Начальная доза 10 мг/нед титруется до дозы 20–25 мг/нед, с учетом эффективности и возможных нежелательных реакций в виде обострения кожного васкулита [27, 28], что является редкостью и часто купируется приемом альтернативных БПВП. При склонности к некрозу вследствие микротромбозов полезно использование гепарина (по 5000 ЕД 3 раза в день под кожу живота в течение 2–3 нед с последующей постепенной отменой), фраксипарин (1–2 раза в сутки) [12].

Местная терапия заключается в обработке трофической язвы. Она позволяет купировать воспалительный процесс, очищать язвы от гнойно-некротических тканей, стимулировать процессы регенерации [29, 30].

Необходимость обработки диктуется целым рядом причин:

1) наличие некротических тканей, фибриной пленки является потенциальным субстратом развития инфекционных осложнений;

2) клеточные линии, находящиеся в крае хронической раны, претерпевают фенотипическую трансформацию, ведущую к нарушению процессов регенерации.

Применение любых перевязочных материалов — и самых простых, и ультрасовременных — не даст положительных результатов без предварительной подготовки раны. Проведение обработки возможно несколькими путями: хирургическая обработка, аутолитическая и химическая очистка раны, механическая некрэктомия.

Дебридмент (удаление некротических тканей и экссудата) занимает одно из ключевых мест в реализации препарирования раневого ложа. Для этого широко используют разнообразные протеолитические ферменты. Одним из первых начали применять растительный фермент папаин, затем препараты, созданные из продуктов жизнедеятельности стрептококка (рибонуклеаза, гиалуронидаза, нуклеотидаза и нуклеозидаза, ультрализин).

В 70–80-е годы прошлого века в нашей стране были весьма популярны выкристаллизованные трипсин и химотрипсин. Несмотря на оптимистические прогнозы, кристаллическая форма протеолитических ферментов не нашла широкого клинического применения — они

активны лишь во влажной среде при фиксированном значении pH=6 [31], расщепляют только компоненты раневого экссудата, не оказывая никакого действия на коллаген, а также повреждают компоненты регенерирующего соединительнотканного матрикса [30]. Коллагеназа — водорастворимый фермент, избирательно расщепляет лишенный мукополисахаридного футляра «мертвый» коллаген на границе живых и девитализированных тканей, которые быстро и атравматично отделяются от раневого ложа. Коллагеназа не только не повреждает компоненты соединительнотканного матрикса, но и увеличивает пролиферацию кератиноцитов почти в 10 раз [30]. Коллагеназа входит в состав мази «Ируксол», широко применяемой для лечения трофических язв. Хорошо зарекомендовала себя в клинической практике отечественная мазь «Стрептолавен», содержащая антисептик мирамистин и коллагенолитический фермент ультрализин.

В настоящее время выделяют три фазы течения раневого процесса:

- **Фаза воспаления** включает сосудистые реакции (вазоконстрикцию, меняющуюся вазодилатацией), экссудацию с выходом плазменных белков, миграцию и выход форменных элементов крови в зону повреждения, выпадение фибрина с отграничением зоны повреждения, отек и инфильтрацию окружающих тканей. В последующем фибрин подвергается фибринолизу и происходит очищение раны от некротизированных тканей и микроорганизмов с участием лейкоцитов и их ферментов.
- **Фаза регенерации и пролиферации** характеризуется миграцией фибробластов, образованием ими коллагена и основного вещества, новообразованием сосудов и развитием грануляционной ткани в месте тканевого дефекта. Постепенно происходит уменьшение экссудации и отека, грануляционная ткань заполняет весь дефект.
- **Фаза реорганизации рубца** и эпителизации не может быть четко отделена по времени от второй фазы. Эпителизация начинается от краев раны одновременно с образованием грануляционной ткани. Сразу после образования рубца начинается его перестройка: происходит образование эластических волокон и новой фиброзной сети, а содержание воды в рубцовой ткани снижается. Процесс эпителизации регулируется действием эпидермального хейлона, являющегося контактным ингибитором пролиферации. На течение раневого процесса влияют различные общие и местные факторы. Ухудшают течение раневого процесса наличие полирезистентной ассоциативной микрофлоры, высокая степень микробной контаминации, наличие инородных тел, нарушение оттока раневого отделяемого. Замедляют течение раневого процесса ухудшение регионарного артериального и венозного кровообращения, анемия, снижение питания и иммунитета.

Тактика ведения больных в зависимости от фазы раневого процесса представлена в табл. 2.

В первой фазе раневого процесса целесообразно применение не только антисептиков и протеолитических ферментов, но и сорбентов; рекомендуется отечественный

Таблица 1 Препараты, применяемые для терапии РВ

Лекарственные средства	Средняя дозировка
Преднизолон	30–200 мг/сут, перорально или внутривенно
МТ	10–25 мг/нед, перорально или внутримышечно
Азатиоприн	50–150 мг/сут перорально
ЦФ	Внутривенно или перорально, дозировка рассчитывается по массе тела
Ингибиторы ФНО α	В зависимости от ГИБП
Ритуксимаб	1000 мг внутривенно, два введения с промежутком 2 нед

Таблица 2 Алгоритм фармакотерапии, местных и дополнительных методов лечения

Фаза раневого процесса			
первая	вторая	третья	После заживления язвы
Антибактериальные препараты и антимикотики по показаниям Антиоксиданты НПВП по показаниям H2-гистаминоблокаторы по показаниям Сорбенты Протеолитические ферменты Раневые покрытия – альгинаты, суперпоглошители, губки, атравматические сорбирующие, атравматические сетчатые с антисептиками Озонотерапия Ультразвуковая кавитация	Депротеинизированный дериват крови телят (актовегин) внутривенно Актовегин гель Гиалуронат цинка Раневые покрытия – губки альгинаты, гидроколлоиды, гидрогели, атравматические сетчатые с антисептиками Озонотерапия	Депротеинизированный дериват крови телят (актовегин) <i>per os</i> Актовегин гель Гиалуронат цинка Раневые покрытия – гидрогели, атравматические сетчатые, биодеградирующие Гипербарическая оксигенация	Депротеинизированный дериват крови телят (актовегин) <i>per os</i> до 5 мес Профилактические курсы гипербарической оксигенации, Озонотерапия

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

препарат диотевин – дренирующий сорбент с антисептиком (диоксидин) и протеолитическим ферментом (терри-литин) для лечения гнойно-некротических ран различной этиологии.

Во вторую и третью фазы раневого процесса с целью ускорения пролиферации и регенерации тканей на фоне антимикробного воздействия целесообразно применение гиалуроната цинка (куриозин) и мази «Эбермин», а также местных форм актовегина (во вторую фазу – в форме геля, в третью – мази).

Существенное влияние на нормальное течение репаративных процессов оказывают местные физико-химические условия. С одной стороны, избыточная влажность служит причиной гибели клеток эпителия. С другой – недостаток влаги приводит к высыханию и замедлению процесса эпителизации. Грубые нарушения газового состава и кислотности среды также неблагоприятно сказываются на функциональной клеточной активности, а в определенных случаях создают условия для активизации патогенной микрофлоры. Доказано, что влажная среда необходима для самоочищения раны, пролиферации и миграции эпителиоцитов. При достаточном количестве жидкости в экстрацеллюлярном матриксе образуется более рыхлая фиброзная ткань с формированием в последующем менее грубого, но более прочного рубца.

Выбор того или иного перевязочного средства требует обязательного учета фазы течения раневого процесса и степени экссудации. Так, повязки, применение которых рационально в фазу воспаления, благодаря структуре своего материала способны инактивировать раневую экссудат, способствуют необратимой элиминации микроорганизмов, токсинов и тканевого детрита, стимулируя при этом процесс отторжения некротизированных тканей. В свою очередь покрытия, используемые при лечении «чистых» заживающих язв, поддерживают необходимую влажность и аэрацию, надежно защищают от механических повреждений и вторичной контаминации, стимулируют репаративные процессы.

В настоящее время в международной практике доминирует концепция заживления трофических язв во влажной среде [32, 33]. Для этого применяют разнообразные раневые покрытия, обеспечивающие:

- аутолитическую очистку язвы и поглощение раневого экссудата;
- влажную среду для миграции клеток, пролиферации, дифференциации и образования новых сосудов;
- термозащиту и температурную стабильность язвенной поверхности;
- защиту от внешней суперинфекции;
- безболезненное и атравматичное удаление повязки;
- гипоаллергенность;
- простоту в использовании, экономичность по стоимости и затратам времени.

Таким требованиям удовлетворяют так называемые интерактивные повязки. Их действие на рану происходит без участия традиционно известных химических и биологических компонентов группы антисептиков и стимуляторов заживления, а реализуется за счет механических и физических свойств самой повязки. Эти повязки обладают комплексным патогенетически направленным действием, способны в течение продолжительного срока создавать и поддерживать в патологическом очаге оптимальную для заживления среду. Они обеспечивают одновременное очищение, поддержание необходимой влажности и нормализацию репаративно-регенераторных процессов в ране.

Раневые покрытия в зависимости от их состава, физико-химических свойств и особенностей клинического применения могут быть разделены следующим образом.

Полупроницаемые пленки (OpSite, Tegaderm, Bioclusiv) состоят из прозрачного тонкого листа полимера (обычно полиуретан), покрытого с одной стороны липким акрилатом.

Гидроколлоиды (DuoDerm, Granuflex, Hydrocoll, Tegaserb) наиболее широко используют для лечения венозных трофических язв. Они состоят из полупроницаемого слоя (полиуретановая губка), покрытого гидрофильным коллоидным гелем (желатин, пектин, карбоксиметилцеллюлоза), распределенным в гидрофобной клеевой массе или поперечно сшитом матриксе. Эти раневые покрытия адсорбируют раневую экссудат и переводят его в желеобразное состояние, надежно закрывая трофическую язву и препятствуя ее загрязнению.

Губки (PemaFoam, Syspur-derm, Alevin, Cavi-Care, CombiDerm, Cutinova) представлены гидрофильной поли-

мерной пеной (полиуретан), покрытой полупроницаемым полиэстром или силиконом. Обеспечивают хороший барьер для воды и раневого экссудата, препятствуют бактериальному загрязнению. Эффективно поглощают избыточный экссудат, поддерживая раневую поверхность во влажном состоянии. Хорошо моделируют физиологические изгибы конечности.

Гидрогели (Hydrosorb, Hydrosorbgeel, Opregel, Tegagel, Duoderm, Intrasaite, Гелепан) представлены в виде пластин или аморфной массы. Они состоят из 4–10% гидрофильного полимера (полиакриламид, полиэтилен оксид, агар и др.) и иммобилизованной воды, составляющей 90% от массы повязки. Основными свойствами гидрогелей являются очищение раны путем ее гидратации и стимуляции аутолиза некротизированных тканей.

Альгинаты (Sorbalgon, Kaltostar, Tegaderm) представляют собой биодеградирующие раневые покрытия, производимые из бурых морских водорослей. Их основу составляют кальциевая соль альгинатовой кислоты, а также полимерные цепи маннуроновой и гиалуриновой кислот. При контакте с раневым экссудатом или жидкостью, содержащей ионизированный натрий, нерастворимый альгинат кальция переходит в растворимую, желеобразную форму, которая способна поглотить большое количество экссудата, в 15–20 раз превышающее массу сухого вещества.

Суперпоглощители (TenderWet Active) представляют собой многослойные подушечки, которые в качестве активного вещества содержат гранулированный полиакрилатный суперпоглотитель, имеющий высокую степень сродства к белкам раневого отделяемого. Повязка пропитана раствором Рингера. Электролитный раствор в течение 24 ч непрерывно выделяется в рану, замещаясь на раневое отделяемое. Увлажнение некрозов способствует их размягчению и отторжению. Таким образом происходит раневой диализ, микробная деконтаминация и очищение раны.

Атравматические сетчатые повязки (Atrauman, Branolind N, Grassolind, Inadine, Воскопан, Парапан и т. д.) в своей основе имеют гидрофобный сетчатый полиэфирный или хлопчатобумажный материал, пропитанный различными мазевыми массами (триглицериды жирных кислот, нейтральные жиры, парафин, ланолин, перуанский бальзам и различные антисептики). Такие повязки не прилипают к ране и не препятствуют оттоку избыточного раневого отделяемого за счет высокой атравматичности и защиты от высыхания.

Атравматические сорбирующие повязки (Aquasel, Воскосорб) сорбируют все раневое отделяемое (Aquasel — в 25 раз больше собственного объема), не прилипают к поверхности раны, обеспечивают адекватный влаго- и газообмен раневой поверхности [33].

В последнее время в литературе опубликовано немало данных о кожном васкулите у больных РА, индуцированном ингибиторами ФНО α . В целом ряде работ отмечено, что терапия инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом приводит к развитию различных форм кожного васкулита. Авторы отмечают, что в одних случаях для регрессирования поражения кожи достаточно отмены ингибиторов ФНО α , в других необходимо назначение ГК [34–38]. В то же время существуют работы, демонстрирующие успешное применение ингибиторов ФНО α при рефрактерно текущем РВ [39]. Из семи пациентов, завершив-

ших 6-месячную терапию, у пяти была достигнута полная ремиссия, один же продемонстрировал неполную ремиссию. Несколько других исследований также выявили успешное использование ингибиторов ФНО α в лечении РВ [40–45].

Особый интерес представляют данные, касающиеся эффективного применения ритуксимаба (РТМ) у трех пациентов с проявлениями РВ [46, 47]. В двух случаях, у женщин в возрасте 65 лет и 61 года, с длительно текущим РА, имелись глубокие язвенные поражения области локтевого сустава и голени. В качестве базисной терапии они получали ГК 10 мг/сут в комбинации с МТ 15 и 10 мг/нед соответственно. Кроме того, у пациенток наблюдалась высокая лабораторная и иммунологическая активность. Учитывая отсутствие эффекта от терапии, а также длительно текущее язвенное поражение кожи, было проведено двукратное введение РТМ 1000 мг с двухнедельным интервалом. В течение 5- и 7-месячного срока соответственно на фоне снижения лабораторной активности РА произошло полное заживление язв.

В третьем случае (мужчина 68 лет с тяжелым течением РА, проявляющимся синовитами суставов кистей, правого коленного сустава, высоким уровнем РФ — 495 МЕ/мл) в анамнезе у больного наблюдалось подтвержденное биопсией неспецифическое поражение печени с зонами фиброза, из-за чего применение МТ или лефлуномида было невозможным. Использование других БПВП (сульфасалазина, плаквенила) и генно-инженерных биологических препаратов (этанерцепта, анакинры) положительного эффекта не оказало. За 7 мес пациент похудел на 16 кг, кроме того, у него появился симптом «висячей стопы» левой ноги. Биопсия икроножного нерва показала наличие некротического васкулита, при этом АНЦА и криоглобулины в сыворотке крови не были выявлены.

Использование ЦФ в дозе 75 мг/сут и высокой дозы преднизолона привело к появлению нейтропении, что потребовало отмены ЦФ. Такая же картина наблюдалась при применении азатиоприна. Учитывая создавшуюся ситуацию, было решено использовать РТМ в дозе 700 мг/нед в течение 4 нед (суммарная доза 2800 мг) в комбинации с преднизолоном 40 мг/сут. Больной продемонстрировал уменьшение как клинической, так и лабораторной активности РА, что проявилось уменьшением артритов, снижением СОЭ со 100 до 35 мм/ч. Несмотря на продолжение терапии ГК в дозе 30–35 мг/сут, через 5 мес у пациента ухудшилось состояние (развились артриты, повысился уровень СОЭ до 62 мм/ч и РФ до 6810 МЕ/мл). Пациенту был проведен второй 4-недельный курс РТМ, что привело к снижению клинко-лабораторной активности РА. Доза ГК была медленно снижена. В течение 6 нед СОЭ нормализовалась (12 мм/ч), а уровень РФ снизился до 2970 МЕ/мл. Однако еще через 3 мес вновь стали нарастать синовиты, СОЭ увеличилась до 75 мм/ч. Уровень РФ оказался ниже 1690 МЕ/мл. Был инициирован третий 4-недельный курс терапии РТМ. В результате терапии снизилась не только клинко-лабораторная активность РА (синовиты полностью регрессировали, СОЭ 30 мм/ч, РФ 484 МЕ/мл), но и прекратилось отвисание стопы, восстановилась двигательная активность в левой ноге.

Между тем существуют данные, свидетельствующие о связи между развитием кожной формы РВ и использованием РТМ [48].

Для определения окончательной роли РТМ в терапии внесуставных проявлений РА, в том числе РВ, необходимо проведение больших по объему клинических исследований. В настоящее время использование РТМ представляет собой подходящий терапевтический вариант для пациентов, которые не дают положительного ответа на терапию ингибиторами ФНО или у которых применение ингибиторов ФНО противопоказано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Ревматические болезни в России в начале XXI века. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):6–10. [Nassonova VA, Folomeyeva OM, Erdesz S. Rheumatic diseases in Russia at the beginning of XXI century. Rheumatology Science and Practice. 2003;(1):6–10.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1124>.
2. Эрдес Ш, Фоломеева ОМ. Проблема ревматических заболеваний в России. Русский медицинский журнал. 2004;12(20):1121–2. [Erdes Sh, Folomeyeva OM. Problema revmaticheskikh zabolevaniy v Rossii. Russkii meditsinskii zhurnal. 2004;12(20):1121–2.].
3. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. Русский медицинский журнал. 2002;10(6):294–301. [Nasonov EL. Farmakoterapiya revmatoidnogo artrita s pozitsii dokazatel'noi meditsiny: novye rekomendatsii. Russkii meditsinskii zhurnal. 2002;10(6):294–301.].
4. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;(3):10–2. [Balabanova RM, Erdes SF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. Rheumatology Science and Practice. 2012;(3):10–2.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-702>.
5. Scott DGI, Bacon PA, Allen C, et al. IgG rheumatoid factor, complement and immune complexes in rheumatoid synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. Clin Exp Immunol. 1981;43(1):54–63.
6. Vollerstein RS, Conn DL, Ballard DJ, et al. Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factor. Medicine (Baltimore). 1986;65(6):365–75.
7. Watts RA, Carruthers DM, Symmons DPM, Scott DGI. The incidence of rheumatoid vasculitis in Norwich Health Authority. Br J Rheumatol. 1994;33(9):832–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/33.9.832>.
8. Voskuyl AE, Zwiderman AH, Westedt ML, et al. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. Ann Rheum Dis. 1996;55(3):190–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.55.3.190>.
9. Laskaria K, Ahmadi-Simab K, Lamken M, et al. Are anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies seromarkers for rheumatoid vasculitis in a cohort of patients with systemic vasculitis? Ann Rheum Dis. 2010;69(2):469. DOI: [10.1136/ard.2009.110411](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.110411).
10. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, et al. Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2776–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22057>.
11. Gorman JD, David-Vaudey E, Pai M, et al. Particular HLA-DRB1 shared epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid vasculitis. Arthritis Rheum. 2004;50(11):3476–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20588>.
12. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга; 1999. 516 с. [Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP. Vaskulity i vaskulopatii.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

- Yaroslavl': Verkhnyaya Volga; 1999. 516 p.].
13. Rapoport R, Kozin F, Mackel S, et al. Cutaneous vascular immunofluorescence in rheumatoid arthritis. Am J Med. 1980;68(3):325–31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90100-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(80)90100-X).
14. Scott DG, Bacon PA. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. Med (Baltimore). 1981;60(4):288–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-198107000-00004>.
15. Vollerstein RS, Conn DL, Ballard DJ, et al. Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factor. Medicine (Baltimore). 1986;65(6):365–75.
16. Puechal X, Said G, Hiilquin P, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinico-pathologic and prognostic study of 32 patients. Arthritis Rheum. 1995;38(11):1618–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780381114>.
17. Voskuyl AE, Hazes MW, Zwiderman AH, et al. Diagnostic strategy for assessment of rheumatoid vasculitis. Ann Rheum Dis. 2003;62(5):407–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.5.407>.
18. Voskuyl AE, Martin S, Melchers L, et al. Levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 and -3 but not circulating endothelial leucocyte adhesion molecule are increased in patients with rheumatoid vasculitis. Br J Rheumatol. 1995 Apr;34(4):311–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/34.4.311>.
19. Flipo RM, Cardon T, Copin MC, et al. ICAM-1, E-selectin, and TNF alpha expression in labial salivary glands of patients with rheumatoid vasculitis. Ann Rheum Dis. 1997 Jan;56(1):41–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.56.1.41>.
20. Hart FD, Goiding JR, Mackenzie DH. Neuropathy in rheumatoid disease. Ann Rheum Dis. 1957;16(4):471–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.16.4.471>.
21. Pallis CA, Scott JT. Peripheral neuropathy in rheumatoid vasculitis. Brit J Rheumatol. 1965;1(5443):1141–7.
22. Насонова ВА. Ревматоидный артрит с системными проявлениями — диагноз и прогноз. Терапевтический архив. 1983;55(7):3–6. [Nasonova VA. Revmatoidnyi artritis s sistemnymi proyavleniyami — diagnoz i prognoz. Terapevticheskii arkhiv. 1983;55(7):3–6.].
23. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни ткани. Москва: Медицина; 1994. [Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. Diffuznye bolezni tkani. Moscow: Meditsina; 1994.].
24. Puechal X, Said G, Hiilquin P, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinico-pathologic and prognostic study of 32 patients. Arthritis Rheum. 1995;38(11):1618–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780381114>.
25. Espinoza LR, Espinoza CG, Vasey FB, Germain BF. Oral methotrexate therapy for chronic rheumatoid arthritis ulcerations. J Am Acad Dermatol. 1986;15(3):508–12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(86\)70202-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(86)70202-8).
26. Upchurch KS, Heller K, Bress NM. Low-dose methotrexate therapy for cutaneous vasculitis of rheumatoid arthritis. J Am

- Acad Dermatol. 1987;17(2 Pt 2):355–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(87\)70212-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(87)70212-6).
27. Segal R, Caspi D, Tishler M, et al. Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(9):1182–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310915>.
28. Combe B, Didry C, Gutierrez M, et al. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Eur J Med*. 1993;2(3):153–6.
29. Hafner J. Management of arterial leg ulcers and of combined (mixed) venous-arterial leg ulcers. *Curr Probl Dermatol*. 1999;27:211–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000060626>.
30. Falanga V. Wound bed preparation: future approaches. *Ostomy Wound Manage*. 2003;49(5A Suppl):30–3.
31. Simon GA, Schmid P, Reifenhath WG, et al. Wound healing after laser injury to skin – the effect of occlusion and vitamin E. *J Pharm Sci*. 1994;83(8):1101–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600830807>.
32. Родин ЮА, Родин АЮ. Лечение варикозных язв голени с помощью ксеногенной твердой мозговой оболочки животных. *Хирургия*. 2004;(6):35–8. [Rodin YuA, Rodin AY. Lechenie varikoznykh yavz golenei s pomoshch'yu ksenogennoi tverdoi mozgovo obolochki zhivotnykh. *Khirurgiya*. 2004;(6):35–8.]
33. Оболенский ВН. Трофические язвы нижних конечностей. Обзор проблемы. Учебно-методическое пособие. Москва; 2009. [Obolenskii VN. Troficheskie yavzy nizhnikh konechnostei. *Obzor problemy. Uchebno-metodicheskoe posobie*. Moscow; 2009.]
34. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol*. 2010 Feb;20(1):86–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-009-0232-7>.
35. Saint Marcoux B, De Bandt M. Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine*. 2006 Dec;73(6):710–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.02.010>.
36. Exarchou SA, Voulgari PV. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(5):328–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740902922612>.
37. Guignard S, Gossec L, Bandinelli F, Dougados M. Comparison of the clinical characteristics of vasculitis occurring during anti-tumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of 2707 patients, 18 vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008 May-Jun;26(3 Suppl 49):S23–9.
38. Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, Bingham SJ. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 2003 Oct;30(10):2287–91.
39. Puechal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, et al. Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):880–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.081679>. Epub 2007 Nov 23.
40. Armstrong DJ, McCarron MT, Wright GD. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot-drop with infliximab. *J Rheumatol*. 2005;32(4):759. author reply 759–60.
41. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(10):1126–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.10.1126>.
42. Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay MA. Successful treatment of refractory mononeuritis multiplex secondary to rheumatoid arthritis with the anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(2):234–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.2.234>.
43. Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay MA, Quevedo V. Should anti-tumor necrosis factor-alpha be the first therapy for rheumatoid vasculitis? *J Rheumatol*. 2006;33(2):433. author reply 433–4.
44. Unger L, Kayser M, Nusslein HG. Successful treatment of severe rheumatoid vasculitis by infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):587–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.6.587>.
45. Van der Bijl AE, Allaart CF, van Vugt J, et al. Rheumatoid vasculitis treated with infliximab. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1607–9.
46. Hellmann M, Jung N, Owczarczyk K, et al. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):929–30. DOI: 10.1093/rheumatology/ken129. Epub 2008 Apr 14.
47. Maher LV, Wilson JG. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot drop with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(11):1450–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel318>. Epub 2006 Aug 27.
48. Kim MJ, Kim HO, Kim HY, Park YM. Rituximab-induced vasculitis: a case report and review of the medical published work. *J Dermatol*. 2009;36(5):284–7. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2009.00639.x.