

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Кафедра внутрішніх хвороб №2

**ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА  
ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ КІСТКОВО-  
М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ ТА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ.**

МОДУЛЬ 2

ЧАСТИНА 2

Навчально-методичний посібник до практичних занять з  
внутрішньої медицини для студентів 5 курсу медичних факультетів

Запоріжжя

2019

УДК 616-002.77-07-08(075.8)  
О-75

*Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
протокол № 3 від «28» лютого 2019 р.*

**Рецензенти:**

*В. В. Сиволап* – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри мультимодальної діагностики та пропедевтики ЗДМУ;

*С. Я. Доценко* – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб ЗДМУ.

**Колектив авторів:**

*В. А. Візір* – д-р мед. наук, професор кафедри внутрішніх хвороб 2;

*В. В. Буряк* – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб 2;

*С. Г. Шолох* – канд. мед. наук, асистент кафедри внутрішніх хвороб 2.

*І. В. Заїка* – канд. мед. наук, асистент кафедри внутрішніх хвороб 2.

*В. В. Школовий* – канд. мед. наук, асистент кафедри внутрішніх хвороб 2.

О-75            **Основи діагностики, лікування та профілактики захворювань кістково-м'язової системи та сполучної тканини. Модуль 2. Ч. 2 :** навчальний посібник до практичних занять з внутрішньої медицини для студентів 5 курсу медичних факультетів / В.А. Візір, В.В. Буряк, С.Г. Шолох, І.В. Заїка, В.В. Школовий. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. – 163 с.

Посібник призначений для студентів медичних закладів вищої освіти з метою допомоги у вивченні внутрішньої медицини. Містить базові питання з клінічної діагностики та лікування системних захворювань сполучної тканини, вивчення яких передбачено навчальною програмою з дисципліни «Внутрішня медицина» за спеціальностями «Лікувальна справа» та «Педіатрія».

**УДК 616-002.77-07-08(075.8)**

©Колектив авторів, 2019

©Запорізький державний медичний університет, 2019

## Зміст

Тема	стор.
1. Список скорочень	4
2. Ревматоїдний артрит. <i>В.В. Буряк</i>	5
3. Системний червоний вовчак. <i>І.В. Заїка</i>	30
4. Системні васкуліти. <i>І.В. Заїка</i>	69
5. Системна склеродермія. <i>С.Г. Шолох</i>	104
6. Дерматоміозит і поліміозит. <i>В.В. Школовий</i>	128

## Список скорочень

АН	- анальгетична нефропатія;
АНА	- антинуклеарні антитіла
АНЦА	- антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл
АНФ	- антинуклеарний фактор
АСА	- анкилозуючий спондилоартрит
АТ	- артеріальний тиск;
ГВ	- геморагічний васкуліт
ГД	- гемодіаліз;
ГКК	- глюкокортикоїди;
ГНН	- гостра ниркова недостатність;
ГС	- гемосорбція;
ГТІН	- гострий тубуло-інтерстиціальний нефрит;
ДЕФ	- дифузний еозинофільний фасциїт
ДІГС	- дифузний ідіопатичний гіперостоз скелета
ДНП	- дезоксирибонуклепротеїду
ЕТ	- елементарні тільця;
КТ	- комп'ютерна томографія;
ЛЛР	- лігазна ланцюгова реакція;
МК	- сечова кислота
МРТ	- магнітно – резонансна томографія;
нДНК	- нативна ДНК
НВsAg	- поверхневий антиген гепатиту В
НВеAg	- інші антигени гепатиту В
НПЗП	- нестероїдні протизапальні препарати;
ОА	- остеоартроз
ПІФ	- пряма імуофлюоресценція;
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція;
РА	- ревматоїдний артрит
РеА	- реактивна артропатія;
РТ	- ретикулярні тільця;
РФ	- ревматоїдний фактор
ТІН	- тубуло-інтерстиціальний нефрит;
CREST	поєднання ознак ССД (кальциноз, синдром Рейно, поразка стравоходу, склеродактилія і телеангіоектазії)
СВ	- системні васкуліти
ССД	- системні склеродермії
СЧВ	- системний червоний вовчак
УЗД	- ультразвукове дослідження;
ХТІН	- хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит;
ХНН	- хронічна ниркова недостатність;
ЦІК	- циркулюючі імунні комплекси
ЦНС	- центральна нервова система, ШКТ- шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів; ЮРА - ювенільний ревматоїдний артрит

# Тема: РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

*Кількість навчальних годин – 3.*

## ***I. Актуальність теми.***

Ревматоїдний артрит (РА) є потенційно інвалідизуючим і досить частим захворюванням, що асоціюється не лише з прогресуючим ураженням суглобів, але і залученням різних тканин і систем, що створює умови для маніфестації поліморбідних станів. РА здатний безпосередньо негативно впливати на смертність в популяції. В той же час, прозапальна активація, зв'язана з активним РА, асоціюється з прискоренням атеросклерозу, формуванням дисфункції ендотелію артерій і їх ремоделюванням, що підвищує ризик виникнення кардіоваскулярних подій, у тому числі і фатальних. Не дивлячись на істотні досягнення сучасної ревматології, до сих пір не встановлені в повному обсязі основні патофізіологічні механізми, у тому числі і генетичні, формування і прогресування РА, а також не уточнені діагностичні критерії виникнення толерантності до ксенобіотичних антиревматичних лікарських засобів. З іншого боку немає чіткого уявлення про оптимальну тривалість періоду індукції ремісії і перспективи його пролонгації без підтримуючого застосування препаратів, здатних модифікувати перебіг захворювання. Крім того, ініціальний діагноз РА, особливо його форм, що рідко зустрічаються, доволі важкий і відповідальний. Все це створює величезні труднощі для здійснення адекватного контролю над еволюцією РА в умовах рутинної клінічної практики і зберігає високу актуальність вивчення цієї проблеми.

## ***II. Навчальні цілі заняття.***

*Ознайомитися (α-I):*

- Мати уявлення про актуальність обговорюваної теми заняття і її практичної важливості для вирішення конкретних клінічних завдань
- Мати уявлення про етіологію і патогенез ревматоїдного артриту
- Мати уявлення про сучасну класифікацію ревматоїдного артриту
- Мати уявлення про основні клінічні форми ревматоїдного артриту

*Знати (α-II):*

- сучасне положення про особливі форми ревматоїдного артрити (синдром Стіла, синдром Фелті)
- основні причини формування деструктивних змін в суглобах
- сучасне положення про суглоби «виключення»
- сучасні підходи до діагностики ревматоїдного артрити
- клінічну картину ревматоїдного артрити залежно від його форми
- сучасні підходи до лікування ревматоїдного артрити залежно від його форми
- сучасні підходи до діагностики синдрому Стіла і синдрому Фелті
- сучасні вимоги до диференційного лікування суглобової та суглобово-вісцеральної форм ревматоїдного артрити
- клінічну картину вісцеритів і васкуліту, асоційованих з ревматоїдним артритом
- рентгенологічні ознаки ураження суглобів при ревматоїдному артриті
- основні ускладнення ревматоїдного артрити
- основні класи антиревматичних лікарських засобів, що модифікують перебігу захворювання
- сучасне положення про феномен «відповіді» на лікування і методи його верифікації з використанням традиційних шкал оцінки
- сучасну стратегію оцінки ризику несприятливих клінічних результатів у пацієнтів з ревматоїдним артритом
- основні принципи немедикаментозного лікування ревматоїдного артрити
- основні принципи надання ортопедичній допомоги хворим на ревматоїдний артрит
- методи оцінки ефективності і безпеки при проведенні антиревматичної терапії, що модифікує перебіг захворювання, у пацієнтів з ревматоїдним артритом

- методи оцінки ефективності і безпеки НПЗЗ у хворих на ревматоїдний артрит
- сучасну стратегію програм реабілітації хворих на ревматоїдний артрит
- основні напрями первинної і вторинної профілактики ревматоїдного артрити
- особливості клінічного перебігу ювенільного ревматоїдного артрити
- характеристику больового синдрому, ранкової скутості; імунологічну характеристику перебігу; визначення ступеня активності, рентгенологічної стадії і функціональної характеристики ревматоїдного артрити

*Уміти (а -III):*

- Опанувати методи проведення диференційного діагнозу, лікування і профілактики анкілозування суглобів
- Опанувати методи проведення диференціальної діагностики основних форм ревматоїдного артрити
- Опанувати методи проведення локальної терапії у пацієнтів з ревматоїдним артритом
- Опанувати навички проведення програм фізичної реабілітації пацієнтів з ревматоїдним артритом
- Опанувати методи надання невідкладній допомоги пацієнтам з особливими формами ревматоїдного артрити
- Освоїти методи проведення реабілітаційних заходів у пацієнтів з ревматоїдним артритом

***III. Цілі розвитку особистості***

Деонтологічні аспекти при роботі лікаря з хворим на ревматоїдний артрит. Психологічні проблеми у хворих на ревматоїдний артрит і роль лікаря в їх психотерапевтичній корекції. Правові аспекти і питання професійної відповідальності лікаря у визначенні тактики лікування, а також тимчасової і стійкої втрати працездатності пацієнта.

#### ***IV. Зміст заняття.***

Ревматоїдний артрит - хронічне системне захворювання сполучної тканини з прогресуючим ураженням переважно периферичних (синовіальних) суглобів за типом ерозійно-деструктивного поліартриту.

**Етіологія.** Ревматоїдний артрит є наслідком імунопатологічних порушень (аутоагресії). Певна роль в розвитку захворювання відводиться вірусній інфекції, особливо вірусу Епштейн-Барр, який локалізується у В-лімфоцитах і порушує синтез імуноглобулінів, а також вірусам гепатиту В і краснухи. Багато хто дотримується інфекційно-алергічної етіологічної теорії.

Відмічена роль спадковості в походженні РА, про що свідчить підвищення частоти захворювання у родичів хворих і у близнюків. Чинником, що сприяє захворюванню, є холодний і вологий клімат.

**Патогенез.** РА - захворювання аутоімунної природи. Невідомий первинний антиген (віруси, бактерії, ультрафіолетове опромінення, переохолодження) викликає імунодефіцит Т-лимфоцитів і призводить до неконтрольованого синтезу В-лімфоцитами антитіл до синовіальної оболонки ураженого суглоба, якими є імуноглобуліни G, A та M (зокрема модифікація IgG є ревматоїдним фактором). Вони з'єднуються з антигеном в комплекси антиген-антитіло, які або самостійно пошкоджують синовіальну оболонку суглоба, або в синовіальній рідині піддаються фагоцитозу. Після поглинання фагоцитом вони активують лізосомальні ферменти, що руйнують оболонку фага і після виходу назовні ушкоджують синовіальну тканину суглоба, викликаючи неспецифічне запалення.

Унаслідок пошкодження синовіальної оболонки суглоба утворюються уламки білків, які організм пацієнта сприймає як чужерідні. До них виробляються аутоантитіла і замикається порочний круг.



На синовіальній оболонці в результаті неспецифічного запалення збільшується кількість лімфоїдних клітин і починається розростання грануляційної тканини (панус). Він наповзає на суглобові поверхні, руйнуючи хрящову тканину з утворенням узур, тріщин і секвестрів. Зсередини панус розвивається в кісткових каналах і звідти руйнує суглобовий хрящ. В результаті цього на суглобових поверхнях виникають ділянки позбавлені хрящової тканини. На цих оголених поверхнях відбувається подальше руйнування вже кісткової тканини, процес переходить на суглобову сумку і сухожильний апарат, викликаючи анкілоз.

Позасуглобові ураження при ревматоїдному артриті є вогнищами фібриноїдного некрозу, які знаходять в серці, легенях, нирках, печінці, ШКТ, в нервовій системі і судинній стінці.

#### Критерії визначення міри активності ревматоїдного артриту

Показники	Рівень активності			
	0	1	2	3
Біль в суглобах (у спокої), см	0	1-3	4-6	7-10
Ранкова скутість	Немає	Впродовж 30-60 хв.	До 12 годин	Протягом дня
ШОЕ, мм/час	<15	16-30	31-45	>45
С-реактивний білок, ум.од. (+)	<1	<2	<3	>3

**Класифікація ревматоїдного артриту, запропонована Асоціацією ревматологів Росії (2001), взята до розгляду III Національним Конгресом ревматологів України (2001), затверджена погоджувальною комісією з класифікацій РЗ (2002)**

Клініко-імунологічна характеристика	Активність	Рентген. стадія (по Штейнброкеру)	Функціональна активність
<b>Сіропозитивний ревматоїдний артрит</b>	0 - ремісія	I -	1. Виконання
- Поліартрит, олігоартрит, моноартрит	1 - низький	навколосуглобовий остеопороз	життєво важливих
- Ревматоїдний васкуліт	2 - середній	II - остеопороз	маніпуляцій
	3 -	звуження	здійснюється

(дігитальний артеріт, хронічні виразки шкіри, синдром Рейно і так далі) - Ревматоїдні вузлики - Полінейропатія - Ревматоїдна хвороба легенів (альвеоліт, ревматоїдна легеня) - Синдром Фелті <b>Серонегативний          ревматоїдний артрит</b> - поліартрит; олігоартрит; моноартрит; - Синдром Стіла дорослих	високий	суглобової щілини (можуть бути одиночні узури) III - те ж + множинні узури IV - те ж + кісткові анкілози	без скрути 2.Здійснюється із скрутою. 3.Здійснюється із сторонньою допомогою.
---	---------	---	--

**Клінічна картина.** В 70-80% хворих спостерігається продромальний період. Початок захворювання може бути гострим, підгострим і хронічним. Найчастіше має місце підгострий перебіг. Ознаки запалення наростають протягом 1-2 тижнів.

Найбільш ранньою локалізацією артрити є II і III п'ястно-фалангові і проксимальні міжфалангові суглоби, на другому місці – колінний і променезап'ясткові суглоби, рідше ліктвові і гомілковостопні. Деякі суглоби практично завжди залишаються неушкодженими - суглоби виключення (перший п'ястно-фаланговий суглоб і проксимальний міжфаланговий суглоб мізинця, дистальні міжфалангові суглоби кістей).

Приблизно в 2/3 хворих ревматоїдний артрит починається з симетричного олігоартрита, частим симптомом якого є біль. Характерний запальний ритм - посилення болю в другій половині ночі і у ранкові години, до вечора вони слабшають. Суглоби збільшені в розмірах, їх контури згладжені. Це відбувається унаслідок утворення випоту в суглобовій капсулі, інколи визначається симптом флюктуації. При рухах спостерігається крепітація. Характерним є підвищення температури шкіри над ураженим суглобом, інколи це визначається шляхом пальпації і майже завжди за допомогою теплобачення. При пальпації визначається різка хворобливість,

біль чітко визначається над суглобовою щілиною по краях суглобової капсули, а також в області сухожилів і зв'язок.

Одним з патогномічних симптомів є ранкова скутість, що зустрічається в 93% випадків. Хворі зазнають труднощі при підніманні рук вгору, стисканні пальців в кулак (синдром тугих рукавичок), повороті і нахилах тулуба (синдром корсета), при причісуванні, вставанні з ліжка. Чим довше триває скутість, тим сильніше виражена активність процесу.

Артрити супроводжуються субфебрильною температурою і прискоренням ШОЕ. В період розгорнутої картини суглобової форми РА хворих непокоїть загальна слабкість, апатія, погіршення сну. Спостерігається схуднення, стійкий субфібрилітет. На цьому фоні виникає типове для РА ураження суглобів. Унаслідок розвитку проліферативних процесів, суглоби товщають, це супроводжується стійкою, щільною, пружинячою припухлістю периартикулярних тканин, яка зумовлює дефігурацію уражених суглобів, в першу чергу дрібних суглобів кистей і стоп, потім суглобів зап'ястя, променезап'ясткових, колінних і ліктьових. Плечові, тазостегнові суглоби і суглоби хребта залучаються рідко і, як правило, в пізній стадії.

Вищеописані процеси в суглобових тканинах призводять до вираженої деформації суглобів, виникнення підвивихів і м'язових контрактур, особливо пальців кистей, ліктьових і колінних суглобів. Одночасно з цим розвивається атрофія довколишніх м'язів (особливо вище ураженого суглоба). Суглобовий процес носить неухильно прогресуючий характер. При кожному черговому загостренні залучаються все нові і нові суглоби, у зв'язку з цим одні суглоби знаходяться в ранній, інші в пізнішій стадії процесу деструкції. Рухи в них стають усе більш обмеженими і в термінальній стадії розвиваються анкілози.

Ураження різних суглобів мають особливості: унаслідок потовщення міжфалангових суглобів, пальці набувають веретеноподібної форми, при прогресі захворювання виникає "ульнарна девіація" кисті - відхилення всіх пальців у бік ліктьової кісті (до мізинця), при цьому кисть набуває форми "плавника моржа"; характерна деформація у вигляді "шиї лебедя" - згинальна

контрактура в п'ястно-фалангових суглобах; у вигляді "бутоньєрки" тощо. Вище вказані деформації є наслідком руйнування суглобових поверхонь, м'язової атрофії і ураження сухожиль, які "розтаскують" пальцьові фаланги в різні боки. Ураження суглобів зап'ястя призводить до їх злиття в кістковий блок, який рівносильний анкілозу.

Колінні суглоби залучаються часто і вже в дебюті хвороби. Характеризується рясним випотом і запальним набряком периартикулярних тканин. При пальпації в підколінній ямці можна виявити синовіальне випинання - "кіста Бейкера", при ослабленні внутрішньосуставних зв'язок визначається симптом "висувного ящика".

Позасуглобові прояви: зміни шкіри (виявляються в її блідості, яскраво рожевому забарвленні долонь, сухості, стоншеності), підшкірні ревматоїдні вузлики - один з найхарактерніших позасуглобових проявів ревматоїдного артриту - є сполучно-тканинними утвореннями величиною від горошини до горіха. При пальпації безболісні і рухливі. Утворюються поблизу ліктя, на міжфалангових суглобах, рідше на колінах. Найчастіше їх 2-3, вони ніколи не запалюються і можуть зникнути в період ремісії або після курсу лікування кортикостероїдами. З'являються раптово і є несприятливою прогностичною ознакою. Лімфаденопатія - є характерним симптомом ревматоїдного артриту, часто поєднується із збільшенням селезінки.

Ревматоїдний артрит з вісцелярними проявами зустрічається в 12-13% всіх випадків.

**Ревматоїдний артрит з псевдосептичним синдромом.** Найважчий варіант клінічного перебігу хвороби. Початок гострий, суглобовий синдром виражений значно з швидким залученням до процесу хрящів і кісток. Це супроводжується високою лихоманкою гектичного типу з ознобами і проливними потами, схудненням, анемією, висцеритами і васкулітом. Хвороба швидко прогресує. В 50% хворих ураження внутрішніх органів стає таким, що переважає в клінічній картині, а явища артриту як би відступають

на другий план. Всі лабораторні тести вказують на найвищу міру активності. У крові часто виявляється ревматоїдний фактор.

**Синдром Фелті.** Для нього характерні: поліартрит, збільшення селезінки і лімфатичних вузлів, лейкопенія.

**Ювенільний ревматоїдний артрит** є окремою клінічною формою. Зустрічається частіше у дівчаток в 6-річному віці, відрізняється від ревматоїдного артриту дорослих: частим початком і перебігом за типом моно-олігоартрита з залученням крупних суглобів (колінних, тазостегнових, суглобів хребта), ураженням очей, наявністю шкірних висипань у вигляді еритемотозно-макульозного дерматиту, серонегативністю, сприятливим прогнозом.

### **Діагностичні критерії РА**

Американська колегія ревматологів в 1987 р. розробила класифікаційні критерії РА, якими більше 20 років користувалися ревматологи всього світу. Вони включали: ранкову скутість >1 години протягом 6 тижнів, припухлість не менше 3 суглобів тривалістю більше 6 тижнів, артрити променезап'ясткових, п'ястно-фалангових, проксимальних міжфалангових суглобів, симетричність артритів, наявність ревматоїдних вузликів, РФ, типову картину рентгенологічних змін (навколосуглобовий остеопороз, кістovidні зміни, ерозії суглобових поверхонь). Однак ці діагностичні критерії не підходять при ранньому РА. У 2000 р. європейськими ревматологами були запропоновані критерії, які допомагають лікарям загальної практики запідозрити РА і направити пацієнта на консультацію до ревматолога для подальшої верифікації діагнозу. Згідно з цими критеріями, у пацієнта повинні бути: більше 3 припухлих суглобів, позитивний тест (біль) поперечного стиску кисті/стопи, ранкова скутість >30 хвилин. Останні класифікаційні критерії РА, розроблені європейськими та американськими ревматологами (критерії ACR/EULAR 2010 р.), в основному спрямовані на ранню діагностику РА при наявності активного запалення в суглобах, підвищених показників ШОЕ і гострофазових білків з урахуванням

несприятливих факторів прогнозу. Для постановки діагнозу за новими критеріями у пацієнта має визначатися 6 балів з 10 можливих, при цьому лікар повинен виявити у хворого хоча б 1 припухлий суглоб при виключенні інших захворювань, які можуть супроводжуватися запаленням суглобів (системний червоний вовчак, псоріатичний, реактивний артрит та ін ). Класифікаційні критерії RA ACR/EULAR 2010 р.:

- клінічні ознаки (припухлість та / або болісність суглобів) - максимально 5 балів:
  - 1 великий суглоб - 0 балів;
  - 2-10 великих суглобів - 1 бал;
  - 1-3 дрібних суглоба - 2 бали;
  - 4-10 дрібних суглобів - 3 бали;
  - >10 суглобів (хоча б 1 дрібний) - 5 балів;
- імунологічні показники (РФ, антитіла до циклічного цитрулінірованому пептиду – анти-ЦЦП) - максимально 3 бали:
  - Не виявлені - 0 балів;
  - Слабополозитивні - 2 бали;
  - Різко позитивні (>3 норм) - 3 бали.
- показники запалення (ШОЕ, СРБ), макимально 1 бал:
  - Нормальні значення - 0 балів;
  - Підвищення ШОЕ або СРБ - 1 бал;
- тривалість синовііту - максимально 1 бал:
  - Менше 6 тижнів - 0 балів;
  - Більше 6 тижнів - 1 бал.

При цьому в якості суглобів виключення розглядаються дистальні міжфалангові, 1-й зап'ястно-п'ястний і 1-й плюсне-фаланговий.

**Індекс активності захворювання за шкалою DAS28 (Disease activity score).**

Індекс активності хвороби (DAS28) - це індекс, який складається з декількох дискретних значень активності РА, об'єднаних в єдиний інструмент для оцінки тяжкості захворювання. Даний індекс

використовується як в дослідженнях, так і в реальній практиці. За рекомендаціями EULAR щодо лікування раннього артриту, моніторинг активності хвороби, крім структурних пошкоджень і функціонального стану, має включати в себе основні компоненти індексу DAS28: кількість хворобливих і припухлих суглобів, швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок (СРБ), загальну оцінку хворим стану здоров'я за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Активність РА повинна оцінюватися з інтервалами в 1-3 місяці до досягнення ремісії.

### **Верифікація діагнозу РА на ранній стадії розвитку**

У верифікації діагнозу на ранній стадії істотну допомогу надають УЗД дрібних суглобів кисті і зап'ястя, магнітно-резонансна томографія цих суглобів, що виявляють запалення і деструкцію значно раніше, ніж рентгенологічне обстеження, а також дослідження синовіальної рідини і морфологічне дослідження.

### **Прогноз**

Прогноз РА залежать від стійкості та вираженості запалення, темпів деструкції суглобів, наявності та тяжкості позасуглобових проявів, розвитку ускладнень, що в першу чергу обумовлено ранньою діагностикою захворювання і раннім початком активної терапії з використанням хвороба-модифікуючих препаратів - як синтетичних, так і генноінженерних.

### **Основні принципи лікування ревматоїдного артриту:**

- санація хронічних осередків інфекції
- протизапальна терапія залежно від міри активності
- імунодепресивна терапія у випадках приєднання вісцеритов і відсутності ефекту від протизапальних засобів
- локальна терапія уражених суглобів, включаючи і хірургічні методи лікування.

Сучасна терапія РА включає застосування лікарських засобів двох різних класів:

1. Швидкодіючих неспецифічних протизапальних препаратів (стероїдних або нестероїдних): преднізолон по 10-20 мг/добу, диклофенак натрію (вольтарен, діклоберл), мелоксикам (моваліс) – 7,5 і 15 мг, целекоксиб (целебрекс) – 100 і 200 мг. Ці лікарські засоби надають переважно симптоматичний ефект, не впливаючи на прогрес захворювання.

2. Антиревматичних препаратів, що модифікують перебіг захворювання (є основою лікування ревматоїдного артриту - DMARD). Антиревматичні препарати (DMARD) залежно від свого механізму дії розподіляються на дві групи: ксенобіотичні і біологічні лікарські засоби.

***Ксенобіотичні і біологічні DMARD, рекомендовані в лікуванні РА***

Ксенобіотичні лікарські засоби	Біологічні лікарські засоби
Метотрексат	Блокатори ФНП-альфа (етанерцепт)
Лефлуномід	Інгібітор дигідрооротатдегідрогенази, супресуючий проліферацію Т-лімфоцитів
Азатиоприн	Химерні моноклональні антитіла до ФНП-альфа (іфліксимаб)
Циклоспорин А	Антагоністи ІЛ-1 рецепторів (анакінра)
Сульфасалазин	Селективні модулятори костимуляції, що інгібірують Т-клітинну активацію за допомогою зв'язування з CD 80 та CD 86 (Абатацепт)
D-пеніцилинамін	
Препарати золота	Ритуксимаб (мабтера), адалімумаб (хуміра)
Амінохіноліни (хлорохін, плаквеніл)	

У ранній фазі хвороби при низькій активності і відсутності висцеритів перевага віддається препаратам амінохінолінового ряду (хлорохін або плаквеніл). Якщо протягом року не має поліпшення або захворювання із самого початку прийняло швидкопрогресуючу форму, проводять



кризотерапію (лікування солями золота). Застосовують: ауранофін, ауротіомалат. Курсова доза складає 1-1,5 грама золота.

При важкому, торпідному перебігу ревматоїдного артриту, при суглобово-вісцелярній формі, псевдосептичному синдромі кращим методом базисної терапії є імунодепресанти: антиметаболіти (метотрексат, азатіоприн) або алкілюючі засоби (циклофосфамід, лейкеран).

При РА, що протікає з високою активністю, вісцеритами і вираженим васкулітом, використовується пульс-терапія за схемою: 3 дні підряд в/в по 1 г метилпреднізолону, в 1-й день - додатково 1 г циклофосфану.

До ксенобіотичних засобів відносять лефлунамід (арава) і D-пеніциламін (купреніл).

Необхідно пам'ятати про те, що можливості ксенобіотичних DMARD (таких як метотрексат, сульфасалазін, лефлунамід) відносно контролю за прогресом локальних морфологічних змін, поліпшення клінічного і функціонального статусу пацієнтів з РА можуть бути істотним чином обмежені не лише унаслідок токсичності, поганої переносимості і високої частоти відмов від лікування, але і формування феномену «вислизання ефекту» (escape phenomenon), а також передіснуючої (ініціальної) толерантності до монотерапії або комбінації лікарських засобів. В зв'язку з цим великі очікування були пов'язані з впровадженням в клінічну практику так званих біологічних DMARD, які, як передбачалося, здатні робити безпосередній вплив відносно критичних регуляторних механізмів, які значною мірою визначають недостатню клінічну результативність традиційних DMARD. В даний час в клінічній практиці використовуються антагоністи ФНП-альфа (етанерцепт, адалімумаб, інфліксимаб), антагоністи ІЛ-1 рецепторів (анакінра), а також селективні модулятори костимуляції, що інгібують Т-клітинну активацію за допомогою зв'язування з CD 80 і CD 86 (абатацепт). Найчастіше ці препарати використовуються у поєднанні з ксенобіотичними лікарськими засобами, в основному з метотрексатом, що дозволяє підвищити ефективність лікування і запобігти виникненню

толерантності. При цьому основним показом до призначення біологічно активних лікарських засобів є низька ефективність або толерантність до ксенобіотичних препаратів.

В цілому, для біологічних препаратів характерні виражений клінічний ефект і достовірно доведене гальмування деструкції суглобів. У той же час особливістю групи є швидкий (нерідко протягом декількох днів) розвиток яскравого поліпшення, що об'єднує біологічну терапію з методами інтенсивної терапії. Характерною рисою біологічних препаратів є потенціонування ефекту в поєднанні з біологічними лікарськими засобами, в першу чергу з метотрексатом. У зв'язку з високою ефективністю при РА, у тому числі у резистентних до звичайної терапії пацієнтів, в даний час біологічна терапія виступає на друге за значимістю місце в лікуванні цього захворювання. У той же час біологічні препарати відрізняються досить високою вартістю, яка змушує залучати фармакоекономічні механізми для обґрунтування доцільності їх застосування на підставі аналізу співвідношення витрати/ефективність. Їх призначення обмежується суворо визначеними показаннями і протипоказаннями, а також вимагає ретельного моніторингу ефективності та переносимості у ході терапії біологічними агентами, а також після її закінчення. При призначенні терапії біологічними препаратами велике значення має утримання тривалості ефекту, а також своєчасне призначення терапії для максимального попередження структурного руйнування суглобів та інвалідності.

До теперішнього часу найбільший досвід накопичений при використанні препаратів, дія яких спрямована на блокування ФНП- $\alpha$  - одного з ключових прозапальних цитокінів, які беруть участь у патогнезі РА. Одним з перших анти-ФНП- $\alpha$ , зареєстрованих в Росії, був інфліксимаб (ремікейд), який довів свою ефективність як при ранній, так і у розгорнутій стадії РА. Призначають його на тлі терапії метотрексатом або лефлуномідом. Препарат вводять у вигляді внутрішньовенних інфузій повільно в дозі 3 мг на 1 кг маси тіла. При недостатньому ефекті можливе збільшення дози до 5 мг/кг. Схема

лікування Ремікейдом®: введення на 0-й, 2-й, 6-й тиждень, потім - кожні 8 тижнів. Ефект настає швидко, практично з 2-ї інфузії, що проявляється зменшенням числа запалених і хворобливих суглобів, скороченням тривалості і вираженості ранкової скутості аж до її зникнення; це корелює зі зниженням показників запальної активності - ШОЕ, СРБ. При цьому настає регресія позасуглобових проявів хвороби, в тому числі таких загрозливих, як васкуліт. Лікування Ремікейдом® зупиняє деструктивний процес в суглобах навіть після припинення введення препарату. При призначенні Ремікейда проводять ретельне обстеження пацієнта для виявлення туберкульозу (рентгенографія легенів, реакція Манту, при позитивній реакції обов'язкова консультація фтизіатра - для уточнення необхідності проведення превентивної терапії протитуберкульозними препаратами). Протипоказанням для призначення Ремікейда є наявність будь-якої інфекції, особливо опортуністичної, а також серцева недостатність, вагітність, лактація. При введенні Ремікейда можливий розвиток інфузійної реакції, яку можна попередити премедикацією глюкокортикоїдами. Створені й інші інгібітори ФНП- $\alpha$ . Так, адалімумаб (хуміра) являє собою людські рекомбінантні моноклональні антитіла. Препарат вводять підшкірно кожні 2 тижні по 40 мг. З кожним роком створюються і впроваджуються в практику нові анти-ФНП-препарати.

Іншим важливим протизапальним цитокіном, що бере участь у патогенезі РА, є ІЛ-6, що викликає розвиток загальноклінічних синдромів: лихоманки, анемії, амілоїдозу, остеопорозу. Препаратом, блокуючим ІЛ-6, є тоцілізумаб, який вводять внутрішньовенно в дозі 8 мг/кг щомісячно. Препарат може використовуватися не тільки в поєднанні з ксенобіотиками, але і у вигляді монотерапії. Переважно застосування тоцілізумаба при наявності системних проявів РА. ІЛ-1-блокуючим препаратом є анакінра, який призначається підшкірно у дозі 100 мг/добу у вигляді монотерапії або в комбінації з метотрексатом. Активацію Т-клітинного імунітету блокує абатацепт. Рекомендовані дози препарату - 750 мг (маса тіла <60 кг) та 1000 мг (маса тіла >60 кг). Препарат вводять внутрішньовенно на 0-й, 2-й, 4-й

тиждень, потім щомісячно в комбінації з метотрексатом чи іншими ксенобіотиками. У патогенезі РА важливе місце відводиться В-клітинній регуляції, дефект якої призводить до гіперпродукції аутоантитіл. Перший анти-В-клітинний препарат - ритуксимаб (Мабтера), який з 1997 р. використовується для лікування неходжкінських лімфом. З 2006 р. препарат дозволений для лікування РА. Кратність введення препарату - 2 інфузії по 1000 мг з інтервалом 2 тижні; тривалість ефекту (>6 міс) дуже зручна для пацієнтів. Ефект настає досить швидко.

Найбільш актуальна інформація з приводу ведення хворих на РА на підставі застосування синтетичних та біологічних хворобомодифікуючих препаратів представлена в рекомендаціях EULAR 2016 р.

Локальна терапія: внутрішньосуглобове введення гідрокортизону, ультразвук, УВЧ, парафін, озокерит, хірургічне лікування - сіновектомія, радонові ванни. Окреме місце в реабілітації пацієнтів з ревматоїдним артритом належить ЛФК і ортопедичним оперативним втручанням.

### **Критерії досягнення ремісії**

У 2011 р. опубліковані критерії, за якими можна вважати, що ремісія РА досягнута:

- число припухлих суглобів  $\leq 1$ ;
- число хворобливих суглобів  $\leq 1$ ;
- рівень СРБ  $\leq 1$  мг/дл;
- загальна оцінка здоров'я  $\leq 1$ ;
- простий індекс активності хвороби (SDAI) - не більше 3.

Тільки при відсутності запалених суглобів можна розраховувати на попередження деструктивного процесу в суглобах і розвитку органної патології.

Слід зазначити, що ефективність терапії РА оцінюється за критеріями ACR (Американського коледжу ревматологів), а також за середнім зниженням оцінки по DAS 28, категоріям відповіді на терапію EULAR (Європейська ліга по боротьбі з ревматизмом), CDAI (Клінічний індекс

активності захворювання), SDAI (спрощений індекс активності захворювання) та опитувальнику SF-36 (коротка форма опитувальника для оцінки здоров'я та благополуччя з 36 питань).

Набір ключових параметрів, рекомендованих ACR, включає в себе:

- кількість болючих та припухлих суглобів
- оцінка пацієнтом болі за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ)
- загальна оцінка активності захворювання за ВАШ пацієнтом та лікарем
- ступінь обмеження життєдіяльності за Опросником для оцінки стану здоров'я (HAQ)
- рівень СРБ и ШОЕ.

Рентгенологічна оцінка прогресування ураження дрібних суглобів кистей та стоп проводиться за системою Шарпа в модифікації Ван-дер-Хейджда.

Таким чином, впровадження нових методів ранньої діагностики РА, ранній початок патогенетично обґрунтованої терапії дозволять попередити важкі наслідки захворювання, поліпшити якість життя пацієнтів, а в подальшому підійти до їх індивідуалізованого лікування.

## ***V. Перелік контрольних питань.***

Питання для вихідного рівня знань.

1. Викладіть основні положення, що стосуються етіології і патогенезу ревматоїдного артрити
2. Викладіть сучасну класифікацію ревматоїдного артрити
3. Опишіть основні клінічні форми ревматоїдного артрити
4. Викладіть сучасні уявлення про особливі форми ревматоїдного артрити (синдром Стіла, синдром Фелті)
5. Які основні причини формування деструктивних змін в суглобах
6. Що вкладається в поняття суглоби «виключення» РА
7. Які сучасні підходи до діагностики ревматоїдного артрити

8. Опишіть клінічну картину ревматоїдного артрити залежно від його форми
9. Які сучасні підходи до лікування ревматоїдного артрити залежно від його форми
10. Які сучасні підходи до діагностики синдрому Стіла і синдрому Фелті
11. Викладіть сучасні вимоги до диференційного лікування суглобової і суглобово-вісцеральної форми ревматоїдного артрити
12. Опишіть клінічну картину вісцеритів і васкуліту, асоційованих з ревматоїдним артритом
13. Назвіть рентгенологічні ознаки ураження суглобів при ревматоїдному артриті
14. Назвіть основні ускладнення ревматоїдного артрити
15. Охарактеризуйте основні класи лікарських засобів, що модифікують перебіг РА
16. Що вкладається в сучасне положення про феномен «відповіді» на лікування і методи його верифікації з використанням традиційних шкал оцінки

#### Питання для контролю кінцевого рівня знань

1. Яка сучасна стратегія оцінки ризику несприятливих клінічних результатів у пацієнтів з ревматоїдним артритом
2. Назвіть основні принципи немедикаментозного лікування ревматоїдного артрити
3. Охарактеризуйте основні принципи надання ортопедичної допомоги хворим на ревматоїдний артрит
4. Назвіть основні методи оцінки ефективності і безпеки при проведенні антиревматичної терапії, що модифікує перебіг захворювання, у пацієнтів з ревматоїдним артритом
5. Які методи оцінки ефективності і безпеки НПЗЗ у хворих на ревматоїдний артрит

6. Яка сучасна стратегія програм реабілітації хворих на ревматоїдний артрит
7. Охарактеризуйте основні напрями первинної і вторинної профілактики ревматоїдного артрити
8. Які особливості клінічного перебігу ювенільного ревматоїдного артрити
9. Дайте характеристику больовому синдрому, ранкової скутості; імунологічну характеристику перебігу; визначення ступеня активності, рентгенологічної стадії і функціональної характеристики ревматоїдного артрити
10. Які принципи надання невідкладній допомоги пацієнтам з особливими формами ревматоїдного артрити
11. Опишіть методи проведення реабілітаційних заходів у пацієнтів з ревматоїдним артритом
12. Опишіть методи проведення диференційної діагностики основних форм ревматоїдного артрити
13. Охарактеризуйте методи проведення локальної терапії у пацієнтів з ревматоїдним артритом
14. Які методи проведення диференційного діагнозу, лікування і профілактики анкілозування суглобів
15. Охарактеризуйте основні принципи і цілі програм фізичної реабілітації пацієнтів з ревматоїдним артритом

#### ***VI. Зразки тестових завдань***

1. Вкажіть найбільш вірогідну етіологію поліартикулярного варіанту РА у молодих чоловіків
  - HCV
  - HBV
  - Epstein-Barr Virus
  - Вірус краснухи
2. Чим є ревматоїдний фактор?

- Анти-IgG класу IgM
  - Анти-IgG класу IgG
  - Неспецифічним IgM
  - Секреторним IgA
3. Формування пануса, який верифікується при артроскопії, є
- Ранньою ознакою РА
  - Пізньою ознакою РА
  - Неспецифічною ознакою деструктивного артрити
  - Специфічною ознакою гнійного артрити
4. Вкажіть специфічні для РА позасуглобові ураження
- Дігитальний васкуліт
  - Амілоїдоз нирок
  - Мезангіокапілярний гломерулонефрит
  - Ендокардит
5. Які з наведених ознак розглядаються як діагностичні критерії раннього РА
- ранкова скутість більш 1 години протягом 6 тижнів
  - набряклість не менш 3 суглобів на протязі більш ніж 6 тижнів
  - артрити середніх суглобів кінцівок
  - симетричність ураження
6. Які з наведених ознак розглядаються як діагностичні критерії РА, що є рекомендованими ACR
- ранкова скованність менш ніж 1 година на протязі 3 тижнів,
  - набряклість не менш ніж 3 суглобів на протязі більш ніж 3 тижнів,
  - дистальний і симетричний характер ураження суглобів,
  - наявність ревматоїдних вузликів,
  - РФ
7. Наявність анти-ЦЦП антитіл розглядається як



- імунологічна ознака РА
  - особливий фенотип метаболізму із сімейною пенетрантністю
  - облігатний діагностичний критерій РА з більш високою чутливістю та специфічністю, ніж РФ
  - ознака позасуглобових уражень при РА
8. Які ознаки згідно з рекомендаціями EULAR мають застосовуватися при оцінці активності РА. Оберить тільки коректні відповіді
- індекс DAS28
  - число чутливих та набряклих суглобів
  - наявність деструктивних уражень суглобів
  - ступінь функціональних порушень в уражених суглобах
9. Які групи лікарських засобів мають бути віднесені до ксенобіотичних хвороб-модифікуючих препаратів
- Глюкокортикоїди
  - НПЗЗ
  - Салазопохідні
  - Амінохіноліни
  - Антагоністи ІЛ-1 рецепторів
10. Які групи лікарських засобів мають бути віднесені до біологічних хвороб-модифікуючих препаратів
- Блокатори ФНП-альфа
  - Інгібітор дигідрооротатдегідрогенази
  - Хімерні моноклональні антитіла до ФНП-альфа
  - Селективні модулятори Т-клітинної костимуляції
11. Морфофункціональні прояви ревматоїдного артриту включають
- Ерозивно-деструктивний поліартрит
  - Анкілозуючий спонділоартрит
  - Гострі запальні зміни сполучної тканини
  - Дегенеративно-дистрофічні зміни суглобів

- Порушення сечокислого обміну
12. Для РА в більшій мірі притаманний
- Олігоартрит
  - Моноартрит
  - Поліартрит
  - Все вищеперераховане
  - Нічого з вищеперерахованого
13. Для визначення ступеня активності РА використовують
- ШЗЕ
  - Тривалість ранкової скутості
  - Результати напівкількісного визначення С-реактивного протеїда
  - Все вищеперераховане
  - Нічого з вищеперерахованого
14. До рентген-признаків РА не відноситься
- Остеопороз
  - Звуження суставної щелини
  - Формування узур
  - Розвиток костного анкілозу
  - Навколосуглобовий остеопороз
15. До суглобів переважної локалізації патологічного процесу при РА не відносяться
- III-п'ястно-фаланговий суглоб
  - Проксимальний міжфаланговий суглоб II пальця кісті
  - II-п'ястно-фаланговий суглоб
  - Проксимальний міжфаланговий суглоб III пальця кісті
  - I п'ястно-фаланговий суглоб
16. До діагностичних критеріїв РА за В.А. Насоною не відносяться

- Локалізація патологічного процесу в суглобах переважної локалізації
- Ранкова скутість більше 30 хвилин
- Інтервал залучення в патологічний процес нових суглобів не повинен перевищувати 3-х місяців
- Епіфізарний остеопороз на R-граммі
- Характерні для РА зміни синовіальної рідини

17. «Золотим стандартом» в лікуванні РА є

- Лефлунамід
- Метотрексат
- Делагіл
- Кризанол
- Препарати IgG<sub>1</sub>-зв'язуючих антитіл

***VII. Література.***

1. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.) Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. Киев, 2012. – 260с.
2. Кундер Е.В. Роль цитокинов в развитии системного и локального воспаления при спондилоартропатиях. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010. - №2. – С. 12–17.
3. Насонов Е.Л. (ред.) Ревматоидный артрит. Ревматология (клинические рекомендации). ГЭОТАР - Медиа, Москва, 2006с.
4. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Руководство. М. Медицина, 2005
5. Нейко Є.М., Яцишин Р.І., Шевчук О.С. Ефективність антигомотаксичних препаратів у лікуванні реактивного артриту. Биол. терапия, 2007. - №2 – С. 12–16.
6. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. Болезнь Рейтера. Донецк, Донеччина, 2002- 246с.

7. Федорова В.А., Аликберов Ш.А., Елисеев Д.Ю. и др. Сравнительное изучение эффективности методов серодиагностики урогенитального хламидиоза. *Клин. лаб. диагностика*, 2010. -№4. – С. 45–49.
8. Bettero R.G., Cebrian R.F., Skare T.L. Prevalence of ocular manifestation in 198 patients with rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arq. Bras. Oftalmol.* - 2008. - 71 (3): P.365–369.
9. Camuglia J.E., Whitford C.L., Hall A.J. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in adults: a case series. *Ocul. Immunol. Inflamm.* - 2009. - 17(5). – P.330–334.
10. Chan C.C., Inrig T., Molloy C.B. et al. Prevalence of inflammatory back pain in a cohort of patients with anterior uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* - 2012. - 153(6): P. 1025–1030.
11. Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I. et al. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica*, 2010. - 5(4). – P. 286–291.
12. Daguano C.R., Bochnia C.R., Gehlen M. Anterior uveitis in the absence of scleritis in a patient with rheumatoid arthritis: case report. *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2011. - 74(2). – P. 132–133.
13. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur. J. Intern. Med.* 2011. - 22(6). - P 554–560.
14. Fonollosa A., Adan A. Uveitis: a multidisciplinary approach. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* - 2011 - 86(12). – P. 393–394.
15. Hennessy A.L., Katz J., Covert D. et al. A video study of drop instillation in both glaucoma and retina patients with visual impairment. *Am. J. Ophthalmol.*- 2011. - 152(6): P.982–988.
16. Iliou C., Anthis N., Tsifetaki N. et al. Clinical images: Corneal melt in a woman with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* – 2012. - 64(1): P.253–258.
17. Kaliterna D.M. Spondyloarthritides - clinical features. *Reumatizam.* – 2011. - 58(2)–P. 51–53.

18. Lee S.Y., Chung W.T., Jung W.J. et al. Retrospective study on the effects of immunosuppressive therapy in uveitis associated with rheumatic diseases in Korea. *Rheumatol. Int.* – 2011. - 24(12). – P. 77–83.
19. Morović-Vergles J., Culo M.I. Extra-articular manifestations of seronegative spondyloarthritides. *Reumatizam.* – 2011. - 58(2). – P. 54–56.
20. Restrepo J.P., Molina M.P. Successful treatment of severe nodular scleritis with adalimumab. *Clin. Rheumatol.* 2010. - 29(5). –P. 559–561.
21. Rosenbaum J.T., Russell A.S., Guenther L.C. et al. The influence of uveitis on patients with immune-mediated inflammatory disease. *J. Rheumatol.* – 2011. – 88. – P. 26–30.
22. Rosenbaum J.T., Rosenzweig H.L. Spondyloarthritis: the eyes have it: uveitis in patients with spondyloarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* –2012. - 8(5). –P. 249–250.
23. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. - *Ann Rheum Dis.* – 2017. – P. 1–18.
24. van Gelder R.N., Leveque T.K. Cataract surgery in the setting of uveitis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2009. - 20(1). – P. 42–45.
25. Wang J.J., Rochtchina E., Tan A.G. et al. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology.* – 2009. - 116(4). –P. 652–657.
26. Zurutuza A., Andonegui J., Berástegui L. et al. Bilateral posterior scleritis. *An. Sist. Sanit. Navar.* - 2011. - 34(2). – P. 313–315.

## **Тема: СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК**

*Кількість учбового годин – 3.*

### ***I. Актуальність теми.***

Збільшення захворюваності системним червоним вовчаком (СЧВ), важка тяжкість перебігу, високий відсоток інвалідизації визначають медичну і соціальну значущість даної проблеми. Поширеність СКВ складає 50 хворих на 100 000 населення. Найбільш часта захворюваність спостерігається у дітей з 9-річного віку з максимумом в 12–14 років і в основному у дівчаток.

### ***II. Учбові цілі заняття.***

#### *Ознайомитися (α-I):*

- з даними про поширеність СЧВ;
- з особливостями діагностики СЧВ;
- з можливостями консервативного лікування СЧВ.

#### *Знати (α-II):*

Визначення, етіологію, патогенез, клінічну картину, методи дослідження в діагностиці і диференціальній діагностиці захворювання, ускладнення і їх профілактика, лікування, прогноз і працездатність пацієнтів з СЧВ.

#### *Уміти (α-III):*

- Провести клінічне обстеження хворого з СЧВ;
- Обґрунтувати попередній діагноз;
- Провести диференціальну діагностику з іншими захворюваннями;
- Сформулювати клінічний діагноз;
- Скласти план обстежень і лікування хворого ;

### ***III. Цілі розвитку особистості(виховні цілі):***

Деонтологічні аспекти при роботі лікаря з хворим. Психологічні проблеми у хворих і роль лікаря в їх психотерапевтичній корекції. Правові аспекти і питання професійної відповідальності лікаря у визначенні тактики лікування і працездатності пацієнта.

## ***V. Зміст теми заняття.***

Системний червоний вовчак - аутоімунне системне захворювання сполучної тканини і судин, що характеризується утворенням безлічі антитіл до власних клітин і їх компонентів і розвитком імунокомплексного запалення з пошкодженням багатьох органів і систем.

**Етіологія СЧВ.** *Причина* захворювання невідома. Передбачається етіологічна роль наступних чинників:

1. *Хронічна вірусна інфекція* (РНК-вмісні і повільні ретровіруси). Доказом є виявлення в крові хворих системним червоним вовчаком безлічі антитіл до цих вірусів і виявлення за допомогою електронної мікроскопії включень вірусу в ендотелії, лімфоцитах, в біоптатах нирок і шкіри.
2. *Генетичний чинник.* Встановлено збільшення частоти системного червоного вовчаку в сім'ях хворих цим захворюванням. При системному червоному вовчаку частіше, ніж в популяції, зустрічаються HLA A1, B8, DR2, DR3. Передбачається, що ризик захворювання системного червоного вовчаку обумовлений чотирма незалежними генами, що секретують.
3. *Статеві гормони.* Серед пацієнтів з ВКВ переважають жінки. У дівчаток-підлітків початок захворювання пов'язано з настанням менархе (першої менструації); активність захворювання підвищується під час вагітності і після пологів. Це пов'язують з різним впливом статевих гормонів на імунну відповідь (естрогени сприяють підвищенню синтезу антитіл, а андрогени знижують утворення антитіл і пригнічують клітинні реакції). У жінок репродуктивного віку з ВКВ спостерігаються знижені рівні тестостерону, прогестерону і високий - естрогенів; у всіх хворих незалежно від статі підвищується рівень пролактину і знижується рівень дегідроепіандростерона (dehydroepiandrosterone).
4. *Фактори зовнішнього середовища.* Першорядне значення має інсоляція. Ультрафіолетове опромінення здатне змінювати антигенні властивості ДНК клітин шкіри, індукуючи розвиток аутоімунних реакцій у схильних

індивідуумів, а також підсилює вивільнення інтерлейкінів (Interleukin, IL) 1, 3, 6 і TNF, сприяючи розвитку локального запалення.

### **Епідеміологія ВКВ.**

За даними за 2015 р поширеність захворювання в світі складає 3,3-8,8 на 100 000 дітей. ВКВ вражає переважно дівчат і молодих жінок, приблизно 80% пацієнтів з ВКВ - це жінки. ВКВ рідко починається у дітей у віці до 5 років життя, підйом захворюваності відзначається з віку 8-9 років, а пік припадає на вік 14-25 років (середній вік дебюту - 11-12 років). З етнічною приналежністю пов'язані поширеність, перебіг захворювання і смертність. Наприклад, висип «метеликом» типова для білих пацієнтів. У афроамериканців і афрокарібцев хвороба протікає набагато важче, ніж у європеїдів, рецидиви хвороби і запальні порушення роботи нирок зустрічаються у них частіше. Дискоїдний вовчак теж частіше буває у темношкірих . Ці факти вказують на те, що генетична схильність може відігравати важливу роль в етіології ВКВ.

**Патогенез.** Захворювання відноситься до аутоімунних хвороб. В умовах дефіциту Т-супресорної функції лімфоцитів відмічається продукція великої кількості аутоантитіл: антинуклеарних, до ДНК, мікросом, лізосом, мітохондрій, формених елементів крові і ін. Найбільше патогенетичне значення мають антитіла до нативної ДНК (нДНК), які з'єднуються з нДНК, утворюють імунні комплекси і активують комплемент. Вони відкладаються на базальних мембранах різних внутрішніх органів і шкіри, викликають їх запалення і пошкодження. Одночасно підвищується лізосомальна проникність, виділяються медіатори запалення, активується кінінова система.

*Провокуючі чинники:* непереносимість ліків, вакцин, сироваток, фотосенсибілізація, ультразвукове опромінювання, вагітність, пологи, аборти.

### **Класифікація системного червоного вовчаку**

**По характеру перебігу, початку хвороби і подальшому прогресуванні.**

*Гостре.*



*Підгостре.*

*Хронічне:*

1. рецидивуючий поліартрит або серозит;
2. синдром дискоїдного червоного вовчаку;
3. синдром Рейно;
4. синдром Верльгофа;
5. епілептиформний синдром.

### **Класифікація СЧВ**

- гострий;
- підгострий;
- хронічний;
- рецидивуючий поліартрит;
- синдром дискоїдного вовчака;
- синдром Рейно;
- синдром Верльгофа;
- синдром Шегрена;
- антифосфоліпідній синдром.

### **По активності:**

1. Активна фаза: висока (ІІІ ступінь), помірна (ІІ ступінь), мінімальна (І ступінь).
2. Неактивна фаза (ремісія).

**Клінічна картина.** Захворюють переважно жінки, частіше всього у віці 14-40 років. Початкові прояви полягають в слабкості, схудненні, підвищенні температури тіла.

**Ураження шкіри і слизових оболонок** найбільш частий синдром системного червоного вовчаку. Тільки у 10-15% хворих відсутні шкірні зміни. Існують 28 варіантів шкірних змін при цьому захворюванні. Найбільш характерними є наступні:

- ізольовані або такі, що зливаються еритематозні плями різної форми і величини, набряклі, відмежовані від здорової шкіри. Найчастіше спостерігаються на обличчі, шиї, грудях, в області ліктьових, колінних,

гомільковостопних суглобів. Особливо характерною діагностично високо-значущою є фігура метелика (розташування еритематозних плям на носі і щоках). Нерідко еритематозні плями бувають надзвичайно яскравими, червоними (як після сонячного опіку), набряклими;

- при хронічному перебігу системного червоного вовчаку еритематозні вогнища характеризуються інфільтрацією, гіперкератозом, лущенням і рубцевою атрофією шкіри;
- люпус-хейліт - виражене почервоніння губ з сіруватими лусочками, скориночками, ерозіями, з подальшим розвитком вогнищ атрофії на червоній облямівці губ;
- капіляріти - в області подушечок пальців, на долонях, підшвах є червоні набряклі плями з телеангіоектазіями, атрофією шкіри;
- энантема слизистої оболонки порожнини рота - ділянки еритеми з геморагіями і ерозіями;
- бульозні, вузлуваті уртикарні, геморагічні висипання, сітчасте ливедо з виразками шкіри;
- трофічні порушення - сухість шкіри, випадання волосся, ламкість, крихкість нігтів;
- на слизовій оболонці порожнини рота і носа - ерозні, виразкові вогнища, білясті бляшки, еритематозні плями, можлива перфорація перегородки носа;
- при підгострому шкірному червоному вовчаку є кільцеподібні висипання з телеангіоектазіями, депігментацією в центрі. Вони розташовуються на обличчі, шиї, грудях, кінцівках. Подібні зміни шкіри часто спостерігаються у хворих з HLA DR3 і B8

**Ураження кістково-суглобової системи** проявляється наступними ознаками:

- болі в одному або декількох суглобах інтенсивні і тривалі;
- симетричний поліартрит із залученням проксимальних міжфалангових суглобів кистей, п'ясно-фалангових, зап'ястно-п'ясткових, колінних суглобів;

- виражена ранішня скутість уражених суглобів;
- розвиток згинальних контрактур пальців рук унаслідок тендинітів, тендовагінітів;
- формування ревматоїдно-подібної кисті за рахунок змін в периартикулярних тканинах; ерозії суглобових поверхонь нехарактерні (можуть бути лише у 5% хворих);
- можливий розвиток асептичних некрозів головки стегнової кістки, плечової і інших кісток.

**Ураження м'язів** проявляється міалгіями, вираженою м'язовою слабкістю, іноді розвивається поліміозит, подібний дерматомиозиту.

**Ураження легень** проявляється наступними ознаками:

- сухий або випітний плеврит з болями в грудях і вираженою задишкою при накопиченні великої кількості рідини; як правило, спостерігається двосторонній плеврит;
- вовчаковий пневмоніт (легеневий васкуліт) характеризується задишкою, сухим кашлем, іноді кровохарканням; при рентгенологічному дослідженні легень виявляються дисковидні ателектази в нижніх відділах, іноді видно інфільтративні тіні. При хронічному перебігу люпус-пневмоніту спостерігається ураження інтерстиціальної тканини легень з посиленням легеневого малюнка;
- синдром легеневої гіпертензії;
- можлива тромбоемболія легеневої артерії.

**Ураження серцево-судинної системи.** Можливий розвиток панкардиту, але найчастіше спостерігається перикардит, зазвичай сухий, але іноді розвивається важкий ексудативний перикардит. При високому ступені активності спостерігається дифузний міокардит, що ускладнюється недостатністю кровообігу.

Ураження ендокарду (ендокардит Лібмана-Сакса) спостерігається при панкардиті і приводить до ушкодження клапанного апарату серця. Частіше

формується мітральна недостатність, рідше - недостатність клапана аорти. Вади серця дають при аускультатії відповідні шуми (шум систоли в області верхівки серця при мітральній недостатності, шум діастоли над аортою при недостатності клапана аорти). Бородавчасті накладення на клапанах можуть визначатися при ехокардіоскопії.

Вражаються судини, переважно артерії середнього і дрібного калібру, є повідомлення про залучення до патологічного процесу підключичної артерії, коронарних артерій, що може привести до розвитку інфаркту міокарду. Достатньо часто спостерігається тромбофлебіт поверхневих вен плеча, передньої поверхні грудної клітки.

**Ураження шлунково-кишкового тракту і печінки.** Хворих турбують нудота, блювота, відсутність апетиту. Ураження стравоходу проявляється його дилатацією, ерозійними змінами слизової оболонки. Нерідко виявляються виразки слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки. Ураження судин брижі приводить до сильного болю в животі, переважно навколо пупка (абдомінальний криз), ригідності м'язів черевного пресу.

Ураження печінки проявляється клінікою вовчакового гепатиту (збільшення печінки, жовтяниця різної вираженості, підвищення вмісту в крові амінотрансфераз).

**Ураження нирок (люпус-нефрит).** Згідно сучасної морфологічної класифікації, схваленої Міжнародним товариством нефрологів (ISN) у 2004 р., також виділяють 6 класів ВН (табл. 1).

Табл. 1. Класифікація вовчакового нефриту, ISN, 2004 р.

Клас	Опис
I	Нормальні клубочки при світловій мікроскопії
II	Розширення та / або гіперклеточність мезангія
III	Вогнищевий (<50% клубочків) проліферативний гломерулонефрит, активний (A) та / або хронічний (C)
IV	Дифузний (> 50% клубочків) проліферативний гломерулонефрит з фокальними або глобальними змінами, A, A / C, C
V	Мембранозний, ± зміни III або IV класу
VI	Склерозуючий (> 90% склерозованих клубочків)

Є певні кореляції між клінічними та морфологічними проявами ВН (табл. 2).

Табл. 2. Клінічні прояви при різних морфологічних класах (по С. Ponticelli)

Клас	Клінічні прояви
I і II	Сечовий синдром відсутній або невелика протеїнурія
III	Протеїнурія + гематурія, НС в 1/3 хворих, ПН рідко
IV	НС, гематурія, ЛГ і ПН у більшості хворих
V	Протеїнурія, НС у 2/3 хворих, АГ і ПН у 25% хворих
VI	Важка ПН у більшості хворих

Вовчаковий нефрит проявляється наступними клінічними формами (М. М. Іванова, 1994):

- швидко прогресуючий вовчаковий нефрит (важкий нефротичний синдром, злаякісна артеріальна гіпертензія, швидкий розвиток ниркової недостатності);
- нефротична форма гломерулонефриту (на відміну від невовчакового нефриту, протеїнурія менш виражена, частіше спостерігаються артеріальна гіпертензія і гематурія, менш виражена гіперхолестеринемія);
- активний вовчаковий нефрит з вираженим сечовим синдромом (протеїнурія більше 0.5 г/добу, мікрогематурія, лейкоцитурія);
- нефрит з мінімальним сечовим синдромом - протеїнурія менше 0.5 г/добу, мікрогематурія - одиничні еритроцити в полі зору, невелика лейкоцитурія, артеріальний тиск нормальний.

М.М.Іванова (1994) приводить наступні критерії активності люпус-нефриту:

**Клініко-лабораторні критерії:** протеїнурія 1 г/добу; еритроцитурія 10,000 в 1 мкл сечі; циліндри гіалінові та зернисті > 250 в 1 мкл сечі; підвищення рівня креатиніну в сироватці крові; зниження клубочкової фільтрації.

*Імунологічні критерії з імуноморфологією:* низький рівень Сн50 у поєднанні з високими титрами антитіл до ДНК, різке зниження змісту компонентів комплементу С3, С4; високий рівень ЦВК; депозити IGG і С3 на базальній мембрані клубочків; депозити IGG і С3 в дермоепідермальному з'єднанні.

*Морфологічні критерії активності нефриту:* фібриноїдні зміни петель; фібриноїдний некроз; гематоксилінові тільця; півмісяці; гіалінові тромби; інтракапілярна клітинна проліферація; інтерстиціальна плазмо-клітинна лімфоцитарна інфільтрація; тромбоцитарні тромби; артеріїти, артериоліти.

*Ураження нервової системи* спостерігається майже у всіх хворих і обумовлено васкулітами, тромбозами, інфарктами і геморагіями в різних відділах головного мозку. Останніми роками велика роль в ураженні нервової системи відводиться антинейрональним антитілам, які уражують мембрани нейронів.

Ураження нервової системи може мати наступні клінічні прояви: головні болі, психічні розлади, судомний синдром (за типом скроневої епілепсії), порушення функції черепно-мозкових нервів, мононейропатії, полінейропатії, порушення мозкового кровообігу (унаслідок тромбозів, геморагії). Рідко спостерігається мієліт.

#### *Лабораторні дані*

1. Загальний аналіз крові: майже у всіх хворих значне підвищення ШОЕ, більш ніж у половини - лейкопенія із зрушенням у формулі крові до промієлоцитів, мієлоцитів і юних у поєднанні з лімфопенією, досить часто - гіпохромна анемія, в окремих випадках розвивається гемолітична анемія з позитивною реакцією Кумбса, може мати місце тромбоцитопенія. Патогномонічне визначення великої кількості LE-клітин. LE-клітини - це зрілі нейтрофіли, цитоплазма яких майже цілком заповнена фагоцитованим ядром загиблого лейкоцита, власне ядро при цьому відтіснене до периферії (діагностично значуще виявлення не менше 5 LE-клітин на 1000 лейкоцитів).

LE-клітини утворюються за наявності антитіл, що реагують з комплексом ДНК-гістон і комплементу.

2. Одиначні вовчакові клітини зустрічаються і при інших захворюваннях. Можуть визначатися також вільно лежачі зруйновані ядра лейкоцитів (гематоксилінові, вовчакові тільця), іноді оточені лейкоцитами, - феномен розетки!

*Клінічні варіанти* В. А. Насонова (1972) виділяє варіанти перебігу системного червоного вовчаку по початку захворювання і подальшому прогресуванню:

- гостре,
- підгостре,
- хронічне.

При *гострому перебігу* початок хвороби раптовий, температура тіла висока, характерні гострий поліартрит з різким болем в суглобах, виражені шкірні зміни, важкі полісерозити, ураження нирок, нервової системи, трофічні порушення, схуднення, різке збільшення ШОЕ, панцитопенія, велика кількість LE-клітин в крові, високі титри АНФ (антинуклеарний фактор). Тривалість захворювання 1-2 року.

*Підгострий перебіг* характеризується поступовим розвитком, суглобовим синдромом, нормальною або субфібрильною температурою тіла, шкірними змінами. Активність процесу протягом значного часу мінімальна, ремісії тривалі (до півроку). Проте поступово процес генералізується, розвивається множинне ушкодження органів і систем.

*Хронічний перебіг* проявляється моно- або малосіндромністю протягом багатьох років. Загальний стан довго залишається задовільним. На ранніх етапах спостерігаються шкірні зміни, суглобовий синдром. Процес поволі прогресує, і надалі вражаються багато органів і систем.

**Діагностичні критерії системного червоного вовчаку по Ст. А. Насонової**

## **Великі діагностичні критерії**

1. «Метелик» на обличчі;
2. люпус-артрит;
3. люпус-пневмоніт;
4. LE-клітини в крові (у нормі - відсутні; до 5 на 1000 лейкоцитів - одиничні, 5-10 на 1000 лейкоцитів - помірна кількість, більше 10 - велика кількість);
5. АНФ у великому титрі;
6. аутоімунний синдром Верльгофа;
7. Кумбс-позитивна гемолітична анемія;
8. люпус-нефрит;
9. гематоксилінові тільця в матеріалі біопсії: набряклі ядра загиблих клітин з лізованим хроматином;
10. характерна патоморфологія у видаленій селезінці («цибулинний склероз» - шарувате кільцеподібне розростання колагенових волокон у вигляді муфти навколо склерозованих артерій і артеріол) або при біопсіях шкіри (васкуліти, імунофлюоресцентне свічення імуноглобулінів на базальній мембрані в області дермоепідермального стику), нирки (фібриноід капілярів клубочків, гіалінові тромби, феномен «дротяних петель» - потовщені, просочені плазмовими білками базальні мембрани гломерулярних капілярів), синовії, лімфатичного вузла.

## **Малі діагностичні критерії**

1. лихоманка більше 37.5° протягом декількох днів;
2. невмотивована втрата маси (на 5 кг і більш протягом короткого часу) і порушення трофіки;
3. капілярити на пальцях;
4. неспецифічний шкірний синдром (багатоформова еритема, кропив'янка);
5. полісерозити - плеврит, перикардит;
6. лімфаденопатія;
7. гепатоспленомегалія;



8. міокардит;
9. ураження ЦНС;
10. поліневрит;
11. поліміозити, поліміалгії;
12. поліартралгії;
13. синдром Рейно;
14. збільшення ШОЄ (понад 20 мм/ч);
15. лейкопенія (менше  $4 * 10^9/л$ );
16. анемія (гемоглобін менше 100 грама/л);
17. тромбоцитопенія (менше  $100 * 10^9/л$ );
18. гіпергамаглобулінемія (більше 22%);
19. АНФ в низькому титрі;
20. вільні LE-тілця;
21. стійко позитивна реакція Вассермана;
22. змінена тромбоеластограма.

Діагноз системного червоного вовчаку достовірний при поєднанні трьох великих ознак, причому один обов'язковий - наявність «метелика», LE-клітин у великій кількості або АНФ у високому титрі, гематоксилінових тілець. За наявності тільки малих ознак або при поєднанні малих ознак з люпус-артритом діагноз системного червоного вовчаку вважається за вірогідний.

Слід враховувати також діагностичні критерії АРА. Наявність 4-х ознак з 11 робить діагноз системного червоного вовчаку достовірним.

**Діагностичні критерії системного червоного вовчаку, АCR (1982), оновлені АCR (1997)**

<b>Критерій</b>	<b>Значення</b>
Висипання на скулах і щоках	Фіксована еритема, що плоска або підноситься над шкірою, не зачіпає носо-губні складки
Дискоїдні висипання	Еритематозні підведені плями з прилеглими лусочками і фолікулярними пробками, з часом розвиваються атрофічні рубці

Фотосенсибілізація	Шкірні висипання в результаті незвичайної реакції на сонячне світло - необхідний запис в історії хвороби або ж фотосенсибілізація повинна спостерігатися лікарем
Виразки в порожнині рота	Виразки в порожнині рота або носоглотці, зазвичай болючі, повинні спостерігатися лікарем
Артрит	Неерозійний артрит два або більше периферичних суглобів, з болючістю, припуханням або випотом
Серозит	Плеврит - плевритні болі або шум тертя плеври, вислуховується лікарем або є інструментальні докази плеврального випоту або Перикардит - документований інструментальний або шум тертя перикарду, що вислуховується лікарем
Ниркові порушення	Стійка протеїнурія більше 0.5 г/добу або циліндрурія (еритроцитарні, зернисті, змішані)
Неврологічні порушення	Судоми, випадки - за відсутності прийому деяких препаратів або яких-небудь відомих порушень метаболізму (уремія, кетоацидоз, електролітний дисбаланс) або психози (за тих же умов)
Гематологічні порушення	Гемолітична анемія з ретикулоцитозом або лейкопенія (< 4000 в 1 мкл в двох або більш аналізах) або лімфопенія (< 1500 кліток в 1 мкл в двох або більш аналізах) або тромбоцитопенія (< 100,000 в 1 мкл)
Імунологічні порушення	<p>Позитивні LE-тест або підвищені титри антитіл до нативної ДНК або антитіла до антигена Сміта (він містить U1рибонуклеопротеїн-епітоп і дещо інших насичених уридином рибонуклеопротеїнів).</p> <p>Позитивна знахідка до антифосфоліпідних антитіл, що базується на:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• патологічних рівнях в сировотці антикардіоліпінових антитіл IGG або IGM</li> <li>• позитивний результат тесту на вовчаковий антикоагулянт при використанні стандартних методів.</li> <li>• помилково-позитивні реакції на сифіліс на протязі не менше 6 місяців</li> </ul>
Антинуклеарні антитіла	Підвищені титри АНАТ, що виявляються за допомогою імунофлюоресценції за відсутності прийому препаратів, здатних індукувати

	вовчакоподібний синдром
--	-------------------------

*Примітка:* дискоїдні вогнища вовчаку - шкірна (не генералізована) форма вовчаку, що проявляється окремими вогнищевими ураженнями шкіри на відкритих ділянках тіла - лиця, шиї, вушних раковинах, губах.

**Діагностичні критерії системного червоного вовчака, АСК 23 червня 2018 р**

Клінічні кластери Бали	Імунологічні кластери Бали
<b>Конституційний кластер:</b> Лихоманка 2	<b>Кластер антифосфоліпідних антитіл:</b> Антікардіоліпін IgG > 40 GPL одиниць або анти-β2GP1 IgG > 40 одиниць або позитивний вовчаковий антикоагулянт 2
<b>Шкірний кластер:</b> Безрубцова алопеція 2 Виразки ротової порожнини 2 Підшкірний гострий або дискоїдний вовчак 4 Гострий шкірний вовчак 6	<b>Кластер комплемент протеїнів:</b> Низький С3 або низький С4 3 Низький С3 і низький С4 4
<b>Кластер артриту:</b> Синовіт в як мінімум 2х суглобах, або хворобливість в як мінімум 2х суглобах, і як мінімум 30ти хвилинна скутість 6	<b>Кластер високоспецифічних антитіл:</b> Антитіла проти дволанцюгової ДНК 6 Антитіла до антигену Сміта 6
<b>Неврологічний кластер:</b> Делірій 2 Психоз 3	

Судоми 5	
<b>Кластер серозита:</b> Плевральний або перикардіальний Випіт 5 Гострий перикардит 6	
<b>Гематологічний кластер:</b> Лейкопенія 3 Тромбоцитопенія 4 Аутоімунний гемоліз 4	
<b>Нирковий кластер:</b> Протеїнурія > 0,5 грам / 24 години 4 Клас II або V вовчаковий нефрит 8 Клас III або IV вовчаковий нефрит 10	

Всі пацієнти, яким за новою класифікацією встановлюється діагноз системний червоний вовчак повинні мати сироватковий титр антинуклеаних антитіл (ANA) як мінімум 1: 80 по иммунофлуоресценції на людських епітеліальних клітинах 2го типу (human epithelial type 2 cells) або на еквівалентному позитивному тесті. На додаток, у пацієнта має бути як мінімум 10 балів із зазначених в таблиці критеріїв. Критерій не вважається, якщо у даного критерію є найбільш ймовірне пояснення, ніж системний червоний вовчак. Одноразовий прояв критерію є достатнім, щоб зарахувати відповідні бали, і момент коли критерій у пацієнта стає позитивним не обов'язково повинен накладатися на моменти коли інші критерії стають позитивними. За новою класифікацією, встановлення діагнозу системного червоного вовчака вимагає наявність балів як мінімум з одного клінічного

кластера. Якщо у пацієнта є більш одного критерію з даного кластера, то береться критерій з найбільшому кількості балів.

**Оцінка активності системного червоного вовчака за шкалою ECLAM(European Consensus Lupus Activity Measurement)**

<b>Синдром і клінічні прояви</b>		<b>Бали</b>
1. Загальні прояви (будь-які з перерахованих нижче * 0,5 бала)		
Лихоманка	Ранкова температура вище 37,5 ° С, не пов'язана з інфекцією	
Втома	Суб'єктивне відчуття підвищеної стомлюваності	
2. Суглобові прояви (будь-які з перерахованих нижче * 0,5 бала)		
Артрит	Неерозівний артрит з ураженням двох і більше периферичних суглобів (зап'ястя, дистальні або проксимальні міжфалангові, п'ястно-фалангових)	
Артралгії	Локалізована біль без об'єктивних симптомів запалення двох і більше периферичних суглобів	
3а. Активні шкірно-слизові прояви		
Еритематозний висип в виличній області	Фіксована еритема - плоска або височіє в виличній області з тенденцією до поширення на носогубні область	
Генералізований висип	Плямисто-папульозний висип, не пов'язана з	

	прийомом ліків. Може бути на будь-якій ділянці тіла незалежно від перебування на сонці	
Дискоїдний висип	Еритематозна або депігментованих височіє бляшка з приросли кератической лусочкою або фолікулярної пробкою	
Шкірний васкуліт	Включаючи дигітальні виразки, пурпуру, кропив'янку, бульозні висипання	
Виразки ротової порожнини	Виразки в роті або носоглотці, зазвичай безболісні, які виявляються лікарем	
3б. Розвиток шкірно-слизових проявів (* 1 бал, якщо вищеназвані ознаки з'являються знову; якщо відзначається наростання вираженості ознак після останнього спостереження, то + 1 бал)		
4. Міозит (* 2 бали, якщо підтверджено підвищеними рівнями креатинфосфокінази і / або методом електроміографії, або гістологічним дослідженням)		
5. Перикардит (* 1 бал, якщо підтверджено за допомогою електро- або ехокардіографії, або вислуховується шум тертя перікада при аускультатії)		
6. Кишкові прояви (будь-які з перерахованих нижче * 2 бали)		
Васкуліт кишечника	Очевидні ознаки гострого васкуліту кишечника	
Асептичний перитоніт	Випот в черевній порожнині при відсутності інфекції	

7. Легеневі прояви (будь-які і перерахованих нижче * 1 бал)		
Плеврит	Адгезивний або ексудативний, підтверджений аускультативно або рентгенологічно	
Пневмоніт	Поодинокі або множинні затемнення на рентгенограмі, що відображають активність захворювання і не пов'язані з інфекцією	
Прогресуюча задишка	-	
8. Психоневрологічні прояви (будь-які з наступних * 2 бали)		
Головний біль / мігрень	Нещодавно розвинулася, стійка або персистуюча, малочутливі до анальгетиків, але чутлива до глюкокортикостероїдам	
Епіпріступи	Малі чи великі випадки і хореокінетическій синдром, що не є наслідком побічної дії ліків та метаболічних порушень	
Інсульт	-	
Енцефалопатія	Зниження пам'яті, орієнтації, сприйняття, здатності до рахунку	
Психози	При відсутності дії ліків	
9а. Ниркові прояви (будь-які з перерахованих нижче * 0,5 бала)		

Протеїнурія	Добова протеїнурія більше 0,5 г / сут	
Сечовий осад	Еритроцітурії, циліндрурія	
Гематурія	Макроскопічна або мікроскопічна	
Підвищення рівня креатиніну або зниження кліренсу креатиніну	-	
9б. Розвиток ниркових проявів (* 2 бали, якщо будь-який з перерахованих вище ознак ураження нирок виявляють знову або спостерігають погіршення в порівнянні з останнім спостереженням)		
10. Гематологічні ознаки (будь-які з перерахованих нижче * 1 бал)		
Негемолітична анемія	Кумбс-негативна гіпохромная або нормохромная анемія без ретикулоцитоза	
Гемолітична анемія	Кумбс-позитивна гемолітична анемія з ретикулоцитозом	
Лейкопенія	Менш 3500, або лімфопенія менше 1500 в мкл	
Тромбоцитопенія	Менш 100 000 в мкл	
11. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)		
> 25 мм / год при відсутності інших причин		
12а. Гіпокомplementемія (будь-які з перерахованих нижче * 1 бал)		
С3	Радіальна дифузія або нефелометрія	
СН50	Стандартний гемолітичний метод	
12б. Розвивається гіпокомplementемія (1 бал при значному зниженні рівня complementу (С4) в		



порівнянні з останнім спостереженням	
Фінальний рахунок	

Якщо міозит, психоневрологічні і ниркові симптоми - єдині прояви серед пунктів 1-10, слід додати 2 бали. Якщо сумарний бал - не ціла кількість, то округлити до меншого числа при значенні <6 і до більшого числа при значенні > 6. Якщо сумарний бал > 10, округлити до 10. Інтерпретація: 0-5 балів - мінімальна ступінь активності; 6-9 балів - середній ступінь активності; 10 і більше балів - високий ступінь активності.

Примітка. Оцінка активності системного червоного вовчака за шкалою ECLAM застосовується для контролю ефективності проведеної терапії.

### **Оцінка активності системного червоного вовчака за клінічними проявами**

<b>Ступінь активності</b>	<b>Клінічні прояви</b>
Висока активність (III ступінь)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Висока лихоманка</li> <li>• Виражені зміни з боку внутрішніх органів (нефрит з нефротичним синдромом, ендоміокардит, ексудативний перикардит і / або плеврит); важке ураження центральної нервової системи, шкіри (дерматит), опорно-рухового апарату (гострий поліартрит і / або поліміозит)</li> <li>• Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) більш 45 мм / год</li> <li>• антинуклеарний фактор (АНФ) і антитіла до ДНК - у високому титрі</li> <li>• Значне зниження загальної гемолітичної активності комплементу і його компонентів С3, С4</li> <li>• «Вовчаковий криз»: функціональна недостатність будь-якого органу на тлі надмірно високої активності патологічного</li> </ul>

	процесу
Помірна активність (II ступінь)	Лихоманка зазвичай субфебрильна <ul style="list-style-type: none"> <li>• Поліартралгії або поліартрит</li> <li>• Дерматит</li> <li>• Помірна реакція з боку серозних оболонок</li> <li>• Нефрит без нефротичного синдрому і порушення ниркових функцій</li> <li>• ШОЕ підвищена в межах 25-45 мм / год</li> <li>• АНФ, антитіла до ДНК, циркулюючі імунні комплекси - в помірному титрі</li> </ul>
Низька активність (I ступінь)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загальний стан пацієнта зазвичай не порушене</li> <li>• Лабораторні показники змінені мало</li> <li>• Ознаки ураження внутрішніх органів визначаються тільки при комплексному інструментальному обстеженні</li> <li>• Неяскраві прояви шкірного і суглобового синдромів</li> </ul>
Ремісія	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутність у пацієнта клінічних та лабораторних ознак активності процесу</li> </ul>

### **Дослідження, що проводяться з метою встановлення діагнозу:**

- визначення антинуклеарного фактора;
- визначення антитіл до Sm-антигену;
- проведення реакції Кумбса;
- визначення антитіл до двуспиральної ДНК;
- проведення тесту на виявлення вовчакового антикоагулянту;
- Антікардіоліпін IgG;
- комплемент протеїнів;
- проведення реакції Вассермана;

- визначення антинейтрофільних цитоплазматических антитіл SLc70 і антитіл до рибонуклепротеїну;
- визначення швидкості клубочкової фільтрації нирок;
- визначення антитіл до РНК-полімерази (Ro-антигену) і протеїну, що входить до складу РНК (La-антигену);

Для дискоїдного червоного вовчаку характерні три кардинальні ознаки: еритема, гіперкератоз (лущення шкіри), атрофія.

1. Загальний аналіз сечі
2. Біохімічний аналіз крові: гіперпротеїнемія і диспротеїнемія, головним чином за рахунок гіпер-гама-глобулінемії. У  $\gamma$ -глобулінової фракції знаходиться вовчаковий чинник, відповідальний за утворення LE-клітин, і інші антинуклеарні чинники. Виражені біохімічні ознаки запалення: підвищений вміст сіалових кислот, фібрину, серомукоїду, гаптоглобіну з'являється С-реактивний протеїн.
3. Імунологічні дослідження крові: криопреципітини, антитіла до ДНК, антинуклеарний чинник (АНФ). Антитіла до ДНК визначаються реакцією пасивної гемаглютинації, в якій баранячі еритроцити навантажені ДНК, а також методом радіо-імуного зціплення міченою по йоду нДНК і імуофлюоресценції. У 30-40% хворих визначаються антитіла до антигена Сміта (різновид антинуклеарних антитіл). АНФ є IGG, направленим проти ядер кліток хворого, визначається імуофлюоресцентним методом. Як антигенний матеріал беруть зрізи щурячої печінки, багаті ядрами, на які напластовують сироватку хворого і мічені флюоресцином антиглобуліни. Для СЧВ найбільш характерне периферичне, крайове свічення, обумовлене наявністю антитіл до ДНК, і високий титр цієї реакції, більше 1:1000. Доцільне дослідження комплементу Cn50 і його компонентів, зниження яких корелює з активністю люпус-нефриту. Нерідко має місце зниження кількості і функціональної активності Т-лімфоцитів, зокрема Т-супресорів, і гіперфункціонування В-лімфоцитів, гіпер- і дисімуноглобулінемія (збільшення вмісту в крові IGG, IGM). За допомогою спеціальних методів

виявляють антитіла до лейкоцитів (гранулоцитів, В-клітин, Т-клітин), тромбоцитів.

4. Серологічні дослідження крові - можлива позитивна реакція Вассермана.

5. Дослідження матеріалу біопсії нирок, шкіри, лімфатичних вузлів, синовії виявляє характерні гістологічні зміни: патологію ядер, вовчаковий гломерулонефрит, васкуліти, дезорганізацію сполучної тканини, позитивні результати імунофлюоресценції.

6. Достатньо часто в сироватці крові хворих системним червоним вовчаком виявляються:

- антитіла до чинників згортання VIII, IX і XII (підвищують ризик кровотеч і викликають тромбоцитопенію);
- антитіла до фосфоліпідів (затримують виділення простагліцину з ендотелію, що підвищує агрегацію тромбоцитів і привертає до тромбозів).

7. Дослідження спинномозкової рідини (при ураженні нервової системи): підвищення вмісту білка (0.5-1 грама/л), плеоцитоз, підвищення тиску, зниження змісту глюкози, збільшення рівня IGG (концентрація його вище за 6 грам/л завжди указує на ураження ЦНС при системному червоному вовчаку).

8. Комп'ютерна томографія головного мозку: при ураженні нервової системи виявляються невеликі зони інфаркту і геморагії в головному мозку, розширення борозен, церебральна атрофія через 5.5 років від початку системного червоного вовчаку, кісти головного мозку, розширення підпаутинових просторів, шлуночків і базальних цистерн.

9. Рентгенографія суглобів: епіфізарний остеопороз переважно в суглобах кистей, рідше - в зап'ястно-п'ясткових і променево-зап'ясткових суглобах, стоншення субхондральних пластинок, дрібні узури суглобових кісток (лише у 1-5% випадків) з підвивихами.

10. Біопсія синовіальної оболонки: гострий або підгострий синовіт з «бідною» клітинною реакцією, значною ядерною патологією і виявленням гематоксилінових тілець.

11. Дослідження синовіальної рідини: рідина прозора, в'язка, з невеликим числом лейкоцитів і переважанням мононуклеарних кліток.

**Диференціальна діагностика.** Системний червоний вовчак диференціюють з іншими дифузними хворобами сполучної тканини, а також з ревмокардитом, затяжним септичним ендокардитом, ревматоїдним артритом, гемобластозами, лікарською хворобою. При диференціальній діагностиці системного червоного вовчаку і ревмокардиту враховують наявність у хворих системним червоним вовчаком лейкопенії, тромбоцитопенії, відсутність у них пресистоличного шуму, низькі титри протистрептококових антитіл, поєднання кардіальної патології з лімфаденопатією, протеїнурією. При диференціальному діагнозі із затяжним септичним ендокардитом орієнтуються на результати бактеріологічного дослідження крові, часто аортальна вада зустрічається при септичному ендокардиті.

На відміну від ревматоїдного артриту суглобовий синдром при системному червоному вовчаку часто поєднується з полісерозитом, ураженням шкіри і не є основним симптомом захворювання. При диференціальному діагнозі системного червоного вовчаку і деяких гемобластозів (гострий лейкоз, мієломна хвороба, лімфогранулематоз) слід ґрунтуватися на даних морфологічного дослідження кісткового мозку і лімфатичних вузлів. Лікарська хвороба нерідко нагадує системний червоний вовчак. Правильному діагнозу сприяє іноді спостереження за перебігом захворювання, часте ураження нирок і наявність великої кількості LE-клітин при системному червоному вовчаку.

*Відмінності хронічного поліартриту при системному червоному вовчаку від ревматоїдного артриту (М. М. Іванова, 1994)*

Ознаки	Системний червоний вовчак	Ревматоїдний артрит
Характер ураження суглобів	Мігруючий	Що прогресує
Ранішня скутість	Характерна	Виражена
Скороминущі згинальні	Характерні	Нехарактерні

контрактури		
Деформація суглобів	Мінімальна, пізня	Значна
Механізм розвитку деформацій	Переважає ураження зв'язкового апарату і м'язів	Деструкція суглобових сухожильних поверхонь
Порушення функції	Незначне	Значне
Ерозії кісток	Нехарактерні	Типові
Анкілози	Не властиві	Характерні
Морфологічна картина	Підгострий синовіт з ядерною патологією	Хронічний гіперпластичний синовії з утворенням панусу
Ревматоїдний чинник	Проявляється не постійно, в низьких титрах у 5-25% хворих	Стійкий, у високих титрах у 80% хворих
Позитивний LE-клітинний тест	У 86% хворих	У 5-15% хворих

Настійно рекомендується при підозрі на наявність СЧВ у пацієнта виключити захворювання, які можуть протікати зі схожою клінічною симптоматикою:

- системний ювенільний ідіопатичний артрит;
- ювенільний дерматоміозит;
- гостра ревматична лихоманка;
- хвороба Шенлейна-Геноха;
- первинний антифосфоліпідний синдром;
- вузликівий поліартеріт;
- мікроскопічний поліангіт;
- системний склероз та ін .;
- гематологічні захворювання (гемолітична анемія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура);
- лімфопроліферативні захворювання (лімфогранулематоз, лімфома);
- інфекції (бореліоз або хвороба Лайма);

- вірусні гепатити В і С з позапечінковими проявами;
- туберкульоз;
- сифіліс;
- ієрсиніоз;
- вірус імунодефіциту людини;
- запальні захворювання кишечника (виразковий коліт з системними проявами, хвороба Крона);
- хвороби нирок (гломерулонефрит та ін.);
- інфекційний ендокардит;
- лікарський вовчак та паранеопластичесний вовчакоподібний синдром.

**Лікування.** Терапія системного червоного вовчаку включає комплекс заходів, направлених на придушення активності процесу, боротьбу з ускладненнями, підвищення імунобіологічних властивостей організму. Засобом вибору при лікуванні хворих системним червоним вовчаком в даний час є глюкокортикоїдні гормони. Абсолютним показанням до призначення глюкокортикоїдів є гостра, підгостра і загострення хронічного системного червоного вовчаку. Зі всіх препаратів віддають перевагу преднізолону, що викликає менше побічних ефектів. Доза препарату залежить від гостроти перебігу і активності процесу. Хворим з гострим і підгострим перебігом при III ступені активності призначають 40-60 мг преднізолону в добу, при II ступені активності - 30-50 мг. При виборі дози слід також керуватися характером органних поразок. При активному поліартриті призначаються малі і середні дози преднізолону (20-30 мг), при ушкодженні центральної нервової системи, нефротичному синдромі призначаються високі дози преднізолону — 50-60 мг. Після зменшення активності дозу поступово знижують і переходять на підтримуючу терапію малими дозами (10-20 мг). Дозу преднізолону знижують на 2-2,5 мг в тиждень, а надалі на 2,5 мг в місяць. Існує метод застосування ударних доз глюкокортикоїдів у хворих системним червоним вовчаком (пульс-терапія). При цьому вводять крапельно протягом 30-40 хв. преднізолон або 6-метилпреднізолон в дозі 800-1000

мг/добу протягом 3 днів. У подальшому хворим призначають або відновлюють застосування глюкокортикоїдів всередину в дозі 40-60 мг. Імунодепресанти або цитостатики застосовують у хворих системним червоним вовчаком при неефективності або малій ефективності преднізолону, а також при необхідності продовження терапії у разі ускладнень, викликаних глюкокортикоїдами. Найбільш ефективні азатиоприн і циклофосфан. Похідні 4-амінохінолінового ряду (хлорохін, делагіл) показані при хронічному перебігу системного червоного вовчаку з ураженням шкіри і суглобів. Ці препарати можуть застосовуватися у поєднанні з глюкокортикоїдними гормонами, що дозволяє зменшити дозу гормонів. З групи нестероїдних протизапальних препаратів при системному червоному вовчаку застосовують саліцилати, піразолонові препарати, індометацин в звичайних дозах. Ці препарати підсилюють ефект глюкокортикоїдів. При ураженні нирок, а також за наявності ДВС-синдрому застосовують антикоагулянти (гепарин), препарати що пригнічують агрегацію тромбоцитів (курантил, персонтин), поліпшуючі мікроциркуляцію (реополіглюкін, трентал). В деяких випадках, резистентних до терапії, що проводиться, показано проведення плазмаферезу — видалення у великих кількостях плазми хворих або гемосорбції.

Вдосконалення знання іммунопатогенеза СЧВ спричинило за собою розробку і впровадження принципово нового напрямку - застосування генно-інженерних біологічних препаратів. Добре відомо, що фундаментальне значення при аутоімунних захворюваннях, і в першу чергу при СЧВ, мають В-клітини, відповідальні за синтез аутоантитіл і презентування аутоантігенів Т-клітинам. Ритуксимаб являє собою рекомбінантні химерні моноклональні антитіла до поверхневих рецепторів лімфоцитів - CD20. Дія ритуксимабу спрямоване на придушення активності В-клітин за рахунок антитіло-залежної клітинної і комплемент-залежної цитотоксичності, інгібіції клітинної проліферації та індукції апоптозу В-лімфоцитів. Основною



мішенню ритуксимабу є клітини-попередники, незрілі, зрілі В-лімфоцити, за винятком плазматичних клітин, на мембранах яких CD20 не експресується.

Белімумаб (Belimumab, BENLYSTA, GlaxoSmithKline) - повністю людські рекомбінантні моноклональні антитіла (IgG1 $\lambda$ ), запобігають взаємодія pBLyS з клітинними рецепторами аутореактивних «перехідних» (transitional) і наївних В-клітин [28, 29], що призводить до пригнічення характерною для ВКВ В - клітинної гіперреактивності, зокрема синтезу аутоантитіл. Крім того, блокада BLyS може призводити до зниження виживаності В-клітин в росткових центрах лімфоїдних органів, диференціювання В-клітин пам'яті в аутоантитіл-продукують клітини і синтезу «прозапальних» цитокінів (ІЛ21, ІЛ17 і ін.), які відіграють важливу роль в иммунопатогенезе ВКВ. Белімумаб - перший ГІБП, який спеціально розроблений для лікування ВКВ.

Показанням до призначення препарату в переважній більшості випадків стало важкий перебіг захворювання, рефрактерних до стандартних методів лікування. Клінічний ефект ритуксимабу супроводжується позитивною динамікою морфологічних змін у клубочках за даними повторних біопсій. Поряд з придушенням активності вовчакового нефриту, відмічається дія ритуксимабу на екстраренальні прояви СЧВ (шкіряний синдром, ураження ЦНС, артрит).

Санаторно-курортне лікування хворим не показане. Хворим потрібно уникати інсоляції, переохолодження, введення різних вакцин і сироваток, фізіотерапевтичних процедур. Хворі системним червоним вовчаком повинні знаходитися під постійним диспансерним спостереженням. Прогноз при системному червоному вовчаку, особливо при гострому перебігу, несприятливий. При сучасних методах лікування системного червоного вовчаку значно збільшується тривалість життя хворих (до 10 і більше років).

## **Лікування в разі криз**

### **1. Аутоімунний криз**

1. ГКС у високих дозах, в тому числі і пульстерапія.
2. а) комбінована пульс-терапія метилпреднізолоном та циклофосфамідом (в 1-й день в / в 1000 мг метилпреднізолону і 1000 мг циклофосфаміду, в наступні 2 доби по 1000 мг метилпреднізолону)  
б) комбінація ГКС у високих дозах з циклоспорином А (5 мг / кг / добу протягом 6 тижнів).
3. Плазмаферез.

## **2.Церебральний криз**

1. Комбінована пульс-терапія метилпреднізолоном та циклофосфамідом.
2. Циклофосфамід в / в 2 г 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів, потім - 200 мг 1 раз на тиждень протягом 2-2,5 років.
3. Плазмаферез.

## **3.Гематологічний криз**

1. ГКС у високих дозах, в тому числі і пульс-терапія.
2. Комбінація ГКС у високих дозах з циклоспорином А (5 мг / кг / добу протягом 6 тижнів).
3. Імуноглобулін в / в 0,4 г / кг маси тіла протягом 5 днів.

**Профілактика.** Первинна профілактика червоного вовчаку, повинна проводитися відносно родичів I ступеня спорідненості, складових групи ризику особливо ті що мають антигени HLA: A<sub>1</sub>, A<sub>3</sub>, B<sub>8</sub>, B<sub>15</sub>, B<sub>35</sub>. Диспансерне спостереження встановлюється за гомозиготними близнятами, у яких є інші ревматичні захворювання, підвищена чутливість. Обличчям з групи ризику по можливості слід відмовитися від антибіотиків, сульфаниламідів, імунних препаратів, уникати інсоляції, охолоджує, фізіотерапії. Протипоказана робота в гарячих цехах, на відкритому повітрі. У осінньо-зимовий період показана вітамінотерапія (ессенціале, пангексавіт, декамевіт).

З профілактичною метою шкіру необхідно захищати від сонячної інсоляції і теплових променів. З цією метою рекомендують креми фогем,

квант, промінь, весна, а також пасти, що містять салол, триетаноламінову сіль параамінобензойної кислоти в концентрації 5-10%.

Загальні правила, рекомендовані всім пацієнтам

- захист від сонця - уникаючи бути на сонці під час його найбільшої активності (особливо влітку між 11 і 15), носити відповідний одяг, головні убори і сонцезахисні окуляри, застосовувати сонцезахисний крем і бальзам для губ з УФ-фільтром (SPF > 30), планувати відпустку в місцях без високого впливу сонця

- уникнення стресу, відпочинку
- регулярна, помірна фізична активність
- профілактики атеросклерозу, включаючи шляхом здорового харчування, підтримання належного ваги тіла, зупинки куріння

- профілактика остеопорозу
- профілактика інфекцій шляхом дотримання правил гігієни та захисних вакцинацій (в тому числі проти грипу, пневмококів). Вакцинація повинна проводитися в періоди низької активності захворювання. Забруднюючі речовини, що містять живі мікроорганізми, протипоказані, особливо у людей, які отримують імунодепресанти (зниження імунітету)

- планування вагітності - жінки, які планують потомство, повинні поговорити зі своїм лікарем про ранньому припиненні прийому деяких препаратів, які можуть пошкодити плід, і провести тести для визначення безпеки вагітності (такі як оцінка функції нирок і наявність антифосфоліпідних антитіл). Вагітність повинна виникати під час ремісії (бажано, як мінімум, півроку). На додаток до ситуації зі зверненням за дитиною рекомендується використовувати контрацепцію

- психологічна підтримка - діагностика червоного вовчака часто пов'язана з величезним стресом і страхом на майбутнє. Це природний рефлекс, з яким стикаються більшість людей, які страждають хронічною хворобою.

**Прогноз.** Слід зазначити різноманітність прогнозу у хворих червоним вовчаком. Так, хронічний дискоїдний еритематоз, що рубцюється, протікає доброякісно і у край рідко трансформується в гостру форму. Системна форма хвороби, що виникла при загостренні хронічної дискоїдної або, частіше, дисемінованого червоного вовчаку протікає сприятливіше, ніж та що виникла спонтанно (форма d'emblee). У останньому випадку наголошуються торпидність перебігу і резистентність до терапії, що обумовлює важкий прогноз.

Здійснюються постійне диспансерне спостереження за хворими з усіма формами червоного вовчаку в період ремісій і безкоштовне лікування хворих системним різновидом червоного вовчаку.

#### ***VI. Перелік контрольних питань.***

1. Розповсюдженість СКВ.
2. Сучасні подання про основні причини виникнення СКВ.
3. Класифікація СКВ.
4. Зміна гемодинаміки при СКВ.
5. Основні клінічні прояви при СКВ.
6. З якими нозологічними формами необхідно проводити диференціальну діагностику при СКВ .
7. Особливості фізикальних методів дослідження при СКВ.
8. Рентгенологічні зміни при СКВ.
9. Особливості змін ЕКГ при СКВ.
- 10.Луна-Кардіографічні ознаки при СКВ.
- 11.Діагностичні критерії СКВ.
- 12.Основні принципи лікування при СКВ.
- 13.Профілактичні заходи при СКВ.
- 14.Прогноз при СКВ.

#### ***VII. Зразки тестових завдань***

1. До етіологічних чинників СЧВ можна віднести всі, окрім:

- A. РНК-вмісні віруси;
  - B. Повільні ретровіруси;
  - C. Хламідійна інфекція;
  - D. генетичні чинники: HLA A<sub>1</sub>, B<sub>8</sub>, DR<sub>2</sub>, DR<sub>3</sub>;
2. До провокуючих факторів СЧВ не належить:
- A. Непереносимість медикаментів;
  - B. Гіперурикемія;
  - C. Вакцинація;
  - D. Фотосенсебілізація, ультразвукове опромінення;
3. Найбільш типовими ураженнями шкіри при СЧВ є всі, окрім:
- A. еритематозні плями з локалізацією переважно на обличчі ("метелик"), шиї, грудній клітці, в ділянці ліктювих, колінних, гомілковоступневих суглобів;
  - B. капілярити;
  - C. бульозні, вузловаті, уртикарні, геморагічні висипи;
  - D. гіперпігментація та депігментація шкіри обличчя та грудної клітини;
4. Найбільш типовими ураженнями слизових оболонок при СЧВ є всі, окрім:
- A. енантема слизової оболонки ротової порожнини;
  - B. ерозивні вогнища та виразки на слизовій оболонці ротової порожнини та носу;
  - C. білі бляшки на слизовій оболонці ротової порожнини та носу;
  - D. атрофія слизової;
5. Артрит при СЧВ характеризується наступними критеріями, окрім:
- A. симетричний поліартрит з ураженням дистальних міжфалангових суглобів;
  - B. симетричний поліартрит з ураженням проксимальних міжфалангових суглобів, п'ястково-фалангових суглобів, зап'ястно-п'ястних суглобів;
  - C. мігруючий характер ураження суглобів;
  - D. ранкова скутість;

6. Для вторинного антифосфоліпідного синдрому характерно все, окрім:
- A. рецидивуючі артеріальні та венозні тромбози;
  - B. наявність антикардіоліпінових та антитіл до фосфоліпідів;
  - C. підвищення рівня холестерину, фосфоліпідів, холестерину ЛПНЩ;
  - D. сітчасте ліведо;
7. До діагностичних критеріїв СЧВ не відноситься:
- A. "метелик" на обличчі;
  - B. фотосенсибілізація;
  - C. дискоїдний вовчак
  - D. синдром Рейно;
8. До діагностичних критеріїв СЧВ не відноситься:
- A. виразки порожнини рота;
  - B. склеродактілія;
  - C. плеврит або перикардит;
  - D. судоми або психоз;
9. До діагностичних критеріїв СЧВ не відноситься:
- A. гемолітична анемія;
  - B. персистуюча протеїнурія та циліндрурія;
  - C. лейкопенія менше 4000/мм<sup>3</sup>;
  - D. B12 та фолієводефіцитна анемія;
10. На рентгенограмі суглобів хворих на СЧВ можна знайти всі зміни, окрім:
- A. епіфізарним остеопорозом;
  - B. витончення субхондральних пластинок;
  - C. остеосклероз;
  - D. мілкі узури в незначній кількості з підвивихом;
11. Яке із прояв СЧВ (системний червоний вовчак) вимагає застосування великих доз глюкокортикостероїдів:
- A. вівчаковий артрит
  - B. вівчаковий нефрит
  - C. наявність у крові LE клітин

D. висока ШОЕ

12. При системном червоном вовчаке спостерігаються всі перераховані патоморфологічні зміни, крім:

A. продуктивних васкулітів головного мозку

B. ендокардиту Лібмана - Сакса

C. остеоліза нігтьових фаланг пальців рук

D. волчаночної нефропатії

13. Всі перераховані положення, що стосуються шкірних проявів системного червоного вовчака справедливі, за винятком одного:

A. ураження шкіри, волосся і слизових оболонок є одним з найбільш частих проявів захворювання

B. алопеція може бути локалізованою або дифузною

C. фоточутливість може посилюватися під впливом лікування амінохінолінові препаратами

D. індурація шкіри

14. Для системного червоного вовчака у чоловіків не характерно:

A. зниження вмісту в крові тестостерону

B. відносне підвищення вмісту в крові естрадіолу

C. хронічний перебіг хвороби

D. гострий перебіг хвороби

15. Яке з наведених уражень нирок найбільш характерне для системного червоного вовчака?

A. Інтерстиціальний нефрит.

B. Гломерулонефрит.

C. Амілоїдоз.

D. Пієлонефрит

16. Вкажіть приблизні пригнічуювальні добові дози преднізолону для лікування системного червоного вовчака I ступеня активності.

A. 5-10мг.

B. 15-20мг.

C. 30-40 мг.

D. 40-50 мг.

17. Вкажіть приблизні пригнічувальні добові дози преднізолону при лікуванні системного червоного вовчака II ступеня активності.

A. 15-20 мг.

B. 30-40 мг.

C. 60-80 мг.

D. 90-100 мг.

18. Якому з наведених варіантів системного червоного вовчака протипоказані цитостатические імуносупресори?

A. При асептичному некрозі головки стегнової кістки.

B. При розвитку енцефаломієлонеурита.

C. При артеріальної гіпертензії.

D. При вираженій анемії.

19. При системному червоному вовчаку найбільшу діагностичну значимість має:

A. підвищення імуноглобулінів

B. диспротеїнемія

C. LE-клітини

D. збільшення ШОЕ

20. Застосування стероїдних (гормональних) протизапальних препаратів може викликати:

A. посилення тромбоутворення

B. підвищення артеріального тиску

C. виникнення виразки в шлунково-кишковому тракті

D. все перераховане.

### **Тестові завдання.**

1. Жінка 38 років перебуває в клініці з приводу системного червоного вовчака, III ступеня активності, еритема, міокардиту, вторичного нефриту.



Незважаючи на проведену протягом 4 тижнів терапію преднізолоном в добовій дозі 1 мг / кг маси тіла зберігаються виражений набряковий синдром, артеріальна гіпертензія, значна протеїнурія. Визначте подальшу стратегію патогенетичної терапії:

- A. Призначення іншого кортикостероїду
- B. Призначення гепарину
- C. Призначення азатиоприна
- D. Призначення циклофосфана
- E. Призначення плаквенила

2. Жінка 40 років, скаржиться на слабкість, швидку стомлюваність, підвищення температури тіла до 38 ° С, висипання на шкірі обличчя, біль у променево-зап'ястних і ліктьових суглобах. Хворіє 3 роки. При огляді: на щоках еритематозні висипання у вигляді "метелика", променево-зап'ястні і ліктьові суглоби вражені симетрично, припухлі; над легкими шум тертя плеври. У крові: анемія, лейкопенія, лімфопенія. У сечі: протеїнурія і циліндрурія. Освіта яких антитіл є найбільш достовірним в механізмі розвитку захворювання?

- A. Утворення антитіл до нативної ДНК.
- B. Утворення антитіл до міоцитів.
- C. Утворення антитіл до ендотеліальних клітин.
- D. Утворення антитіл до міозину.
- E. Виявлення ревматоїдного фактора.

3. Хвора 20 років, скаржиться на болі в дрібних суглобах рук, висипання на обличчі червоного кольору у вигляді метелика, підвищення температури до 39° С. Скарги з'явилися після інсоляції. У крові LE - клітини 15 і 1000 лейкоцитів. Ваш діагноз?

- A. СЧВ.
- B. Склеродермія.
- C. Туберкульоз.
- D. Ревматоїдний артрит.

Е. Ревматизм.

4. У хворі 32 років після перенесеного ГРЗ з'явився різкий слабкість, температура тіла - 39-40<sup>0</sup>С, біль і припухлість дрібних і великих суглобів, набряк нижніх кінцівок, еритема у вигляді "метелика" на обличчі, гематурія, лейкопенія, гипергаммаглобулінемія, LE - клітини в титрі 8: 1000 лейкоцитів, антинуклеарних фактор 1: 150, феномен "розетки". Вкажіть найбільш ймовірний діагноз?

А. СЧВ, гострий перебіг, а / ф, III ст., Гломерулонефрит, артрит.

В. СЧВ, підгострий перебіг, а / ф, II ст., Генералізована форма з переважним ураженням суглобів і нирок.

С. Гострий гломерулонефрит, важкий перебіг.

Д. Недиференційований колагеноз, важкий перебіг.

Е. Ревматоїдний артрит.

5. Хвора 23 років з діагнозом СЧВ протягом 5 років приймає преднізолон в підтримуючій дозі 5 мг / день. При загостренні захворювання доза була збільшена до 60 мг / день. Через тиждень з'явилася різка слабкість, тошнота, біль в епігастрії, чорний кал. Дане погіршення стану пов'язане з:

А. Збільшенням дози гормонотерапії.

В. Розвитком виразкової хвороби шлунка як самостійного захворювання.

С. Загострення основного захворювання.

Д. Розвиток раку шлунка.

Е. Розвиток виразки товстого кишечника.

6. У хворі 23 років після тривалого перебування на сонці з'явилася субфебрильна температура, біль і припухлість в колінних і гомілковостопних суглобах, еритема на обличчі і переніссі, лейкопенія, прискорена ШОЕ. Виставлений попередній діагноз СЧВ. Назвіть патогномонічні лабораторні дані, які підтверджують цей діагноз?

А. Наявність LE - клітин і антинуклеарного фактора.

В. Прискорена ШОЕ.

С. Присутність С-реактивного протеїну.

Д. Лейкопенія.

Е. Лейкоцитоз.

7. Хвора 20 років, значно зниженого харчування. Вважає себе хворою з 9 річного віку, коли вперше звернула увагу на появу на шкірі обличчя і рук рожево-червоних плям з білувато-сірими лусочками, випадання волосся і болю в суглобах. В даний час знаходиться в стаціонарі з приводу стійкої артеріальної гіпертензії, повторних змін у сечі (підвищений вміст білка, еритроцитурія, лейкоцитурія) і азотемії. Про яке захворювання сполучної тканини слід думати в першу чергу?

А. СЧВ.

В. Ювенільний РА.

С. Дерматомиозит.

Д. Склеродермия.

Е. Ревматизм.

### ***VIII. Література.***

#### Основна:

1. Внутрішня медицина: ревматологія: навчальний посібник / В.Є. Кондратюк, М.Б. Джус. - К.: ВСВ «Медицина», 2017. - 272 с.
2. Національний підручник з ревматології / За ред. В.Н.Коваленка, Н.М.Шуби – К.: МОРІОН, 2013. – 671 с.
3. Davidson's Principles and Practice of Medicine 23rd Edition. Editors: Stuart Ralston, Ian Penman, Mark Strachan Richard Hobson. Elsevier. - 2018. – 1440 p.

#### Додаткова:

1. Конференція EULAR 2018

2. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(9):538–546. doi: 10.1038/nrrheum.2010.121.

3. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr.* 2008;152(4): 550–556. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019.
4. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, et al. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus.* 2007;16(8):550–555. doi: 10.1177/ 0961203307080636.
5. Насонов Е.Л. Ревматология/ Е.Л. Насонов, В.А. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа», 2013. - 134-156 с.
6. Стрюк Р.И. Ревматические болезни: болезни суставов и диффузные заболевания соединительной ткани/ Р.И. Стрюк, Л.М. Ермолина. М.: «Бином. Лаборатория знаний», 2014. - 320-324 с.
7. Локтионова А.А., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д., Разинькова Н.С., Хмелевская И.Г. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 2.;

## **Тема: СИСТЕМНІ ВАСКУЛІТИ**

*Кількість учбових годин – 3.*

**I. Актуальність теми.** Ураження серця спостерігається при більшості системних васкулітах (СВ), часто займає провідне місце в клінічній картині і визначає прогноз пацієнта. У літературі представлені лише окремі клінічні спостереження або дослідження, що виконані на невеликих групах пацієнтів, які стосуються патологічних змін серця при системних васкулітах. Це пов'язано з малою кількістю спеціалізованих центрів і недостатньою доступністю багатьох методів досліджень. Різноманіття васкулітів і різні патогенетичні механізми ураження серця пояснюють широкий спектр кардіологічної патології: міокардит, перикардит, ураження коронарних судин, «гіпертонічне» серце, порушення ритму і провідності.

### **II. Учбові цілі заняття.**

#### *Ознайомитися ( $\alpha$ -I):*

- з даними про поширеність СВ;
- з особливостями діагностики СВ;
- з можливостями спроможностями консервативного лікування СВ.

#### *Знати ( $\alpha$ -II):*

- Визначення,
- етіологію, патогенез,
- механізми порушення гемодинаміки,
- клінічну картину,
- роль неінвазивних і інвазивних методів дослідження в діагностиці і диференціальній діагностиці захворювання,
- ускладнення і їх профілактика,
- лікування,
- прогноз і працездатність пацієнтів зі СВ.

#### *Уміти ( $\alpha$ -III):*

- Провести клінічне обстеження хворого зі СВ;

- Обґрунтувати попередній діагноз;
- Провести диференціальну діагностику з серцевою недостатністю, при інших захворюваннях що приводять до СН;
- Сформулювати клінічний діагноз;
- Скласти план обстежень і лікування хворого ;

### ***III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі):***

Деонтологічні аспекти при роботі лікаря з хворим. Психологічні проблеми у хворих і роль лікаря в їх психотерапевтичній корекції. Правові аспекти і питання професійної відповідальності лікаря у визначенні тактики лікування і працездатності пацієнта.

### ***V. Зміст теми заняття.***

Системні васкуліти - група захворювань, в основі яких лежить генералізоване ураження судин із запаленням і некрозом судинної стінки, що приводить до ішемічних змін органів і тканин. Під *первинним* васкулітом мають на увазі генералізоване ураження судин імунного генезу як самостійне захворювання. *Вторинні* васкуліти розвиваються як реакція на інфекцію, інвазію гельмінтами, при дії хімічних чинників, радіації, при пухлинах. До вторинних відносяться також васкуліти, що виникають при інших системних захворюваннях.

**Етіологія** більшості первинних системних васкулітів невідома. Передбачається роль наступних етіологічних чинників:

1. Вірусна інфекція (віруси гепатиту В і С парвовірус В19, цитомегаловірус, ВІЛ, вірус Епштейн-Барра і ін.)
2. Бактеріальна інфекція (стрептококи, ієрсинії, хламідії, сальмонели і ін. бактерії). Найбільш частою формою васкулітів, пов'язаних з інфекцією, є васкуліт дрібних судин шкіри, а також геморагічний васкуліт, васкуліт артерій дрібного і середнього калібру. Особливо багато даних є про роль вірусів гепатиту В і С в розвитку вузликового періартеріїту.

3. Гіперчутливість до різноманітних лікарських препаратів (антибіотиків, протитуберкульозних, противірусних і ін.). Гіперчутливість до лікарських засобів може спровокувати розвиток некротизуючого васкуліту.
4. Гіперчутливість до компонентів тютюну викликає розвиток облітеруючого тромбангіїту.
5. Генетичні чинники грають велику роль в розвитку системних васкулітів. Імуногенетичними маркерами системних васкулітів є певні антигени HLA-системи.

Переконливо доведена роль генетичних чинників в розвитку гігантклеточного артеріїту (зв'язок з HLA DR<sub>4</sub>), хворобі Такаясу (зв'язок з HLA Bw<sub>52</sub>, Dw<sub>12</sub>, DR<sub>2</sub> і DQw<sub>1</sub>).

**Патогенез.** Основою патогенезу системних васкулітів є імунні механізми. Залежно від характеру імунопатологічного процесу, первинні системні васкуліти підрозділяються на три групи:

**Васкуліти, пов'язані з імунними комплексами:**

- Геморагічний васкуліт.
- Васкуліти при системному червоному вовчаку і ревматоїдному артриті.
- Хвороба Бехчета.

**Васкуліти, пов'язані з органоспецифічними антитілами.**

- Хвороба Кавасакі (з продукцією антитіл до ендотелію).

**Васкуліти пов'язані з антинейрофільними антитілами цитоплазми.**

- Гранулематоз Вегенера.
- Мікроскопічний поліартеріїт.
- Алергічний (еозинофільний) гранулематозний ангиїт (синдром Чарга-Стросса).
- Класичний вузликовий поліартеріїт.

Основні патогенетичні чинники системних васкулітів наступні:

1. **Утворення під впливом етіологічного чинника циркулюючих імунних комплексів (ЦИК) (антиген-антитіло) з фіксацією їх в стінці судини.** При реакції антиген-антитіло відбувається активація комплементу, який шляхом хемотаксису діє на поліморфноядерні лейкоцити. Вони виділяють лізосомальні ферменти, які ушкоджують судинну стінку, при цьому підвищується її проникність. Таким чином, ушкоджуюча дія імунних комплексів пов'язано з системою комплементу і фагоцитозом. Імунне запалення судини часто супроводжується його тромбозом.

2. **Розвиток гіперчутливості сповільненого типу** зв'язаний за участю цитотоксичних Т-лімфоцитів. Цей механізм має велике значення в розвитку гранулематозу Вегнера. В результаті взаємодії з антитілом сенсibiliзовані Т-лімфоцити виділяють лимфокіни, які пригнічують міграцію макрофагів і концентрують їх в місці скупчення антигенів. Макрофаги активуються (про це свідчить збільшення концентрації неоптерину-маркера у-інтерферон-залежної активації макрофагів), виділяють лізосомальні ферменти, ушкоджують судинну стінку. Вказані механізми сприяють розвитку гранульоми.

3. **Поява антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА).** АНЦА - це гетерогенна популяція аутоантитіл, що реагують з різними ферментами цитоплазми нейтрофілів, насамперед з протеїназою-3, мієлопероксидазою, рідше - лактоферином, катепсином G і іншими антигенами. АНЦА мають велике патогенетичне значення при гранулематозі Вегенера (антиген протеїназа-3), мікроскопічному поліартеріїті (антиген мієлопероксидаза), алергічному (еозинофільному) гранулематозному ангіїті (антигенмієлопероксидаза). При системних васкулітах відбувається експресія на мембрані нейтрофілів ферментів цитоплазми, які стають доступними для взаємодії з АНЦА. Це приводить до активації нейтрофілів, продукції ними активних кисневих радикалів і лізосомальних ферментів. Все це ушкоджує судинну стінку, індукує лізис клітин ендотелію. Крім того, АНЦА взаємодіють безпосередньо з ендотеліальними клітинами, які також містять



протеїназу-3, як і нейтрофіли. При активації ендотелію цитокінами (інтерлейкіном-1, чинником некрозу пухлини,  $\alpha$ -інтерфероном) на його мембрані експресується протеїназа-3, з нею зв'язуються АНЦА. В результаті ендотелій ушкоджується, на його поверхні з'являються молекули адгезії (E-селектин, молекула адгезії-1), які викликають налипання нейтрофілів і лімфоцитів до ендотелію і сприяють проникненню їх в тканині.

4. **Поява антиендотеліальних антитіл.** При системних васкулітах часто продукуються антиендотеліальні антитіла, які ушкоджують клітини ендотелію. Особливо важливий цей механізм в розвитку хвороби Кавасакі, гранулематозу Вегенера. Мішенями для антиендотеліальних антитіл служать 2 білкових антигена: протеїназа-3 і бета2-гликопротеїн. Такі цитокіни, як чинник некрозу пухлини, інтерлейкін-1-альфа/бета, інтерферон збільшують експресію протеїнази-3 в ендотеліальних клітках. Антиендотеліальні антитіла викликають пошкодження ендотеліальних клітин шляхом антитілозалежної цитотоксичності.

5. **Поява антитіл до фосфоліпідів.** Антіфосфоліпідні антитіла часто виявляються при системних васкулітах. Вони перехресно реагують з ендотеліальними білками (тромбомодуліном і білками S), що сприяє підвищенню властивостей крові, що коагулюють.

6. **Продукція ендотелієм і тромбоцитами проінопальних цитокінів.** Ендотеліальні клітини виробляють інтерлейкін-8 (він активізує нейтрофіли, викликає вивільнення лізосомальних ферментів, володіє хемотаксичною активністю); ендотелін (викликає вазоконстрикцію, підвищує агрегацію тромбоцитів, сприяє судинній оклюзії); інтерлейкін-1 (бере участь в імунному запаленні). Ці цитокіни підтримують імунне запалення судинної стінки. Цьому процесу сприяють і тромбоцити, синтезуючи різні медіатори запалення, які володіють вазоспастичними, тромбогенними, протеолітичними властивостями, активують комплемент, зрештою підсилюючи імунозапальний процес в судинній стінці.

Поряд з перерахованими фундаментальними механізмами у виникненні, становленні та прогресуванні СВ важлива роль відводиться також:

- прямим впливам різних інфекційних агентів на судинну стінку;
- різноманітним локальним і системним ефектам вивільняються запальних медіаторів і цитокінів;
- коагуляційним і вазоспастичним порушенням;
- процесам взаємодії ендотеліальних клітин і лейкоцитів з вивільненням широкого спектра переформованих і знову синтезованих адгезивних молекул

Шкідлива дія на ендотеліальні клітини стінок судин інфекційних агентів може бути важливим фактором патогенезу різних СВ внаслідок:

- полегшення депонування імунних комплексів;
- посилення адгезії і локальної проліферації лейкоцитів;
- збільшення експресії генів II класу головного комплексу гістосумісності, що сприяє поліпшенню презентації антигенів макрофагами;
- підвищення вивільнення запальних цитокінів.

До числа інфекційних агентів з встановленими прямими і / або опосередкованими пошкоджуючими ефектами при СВ відносять *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Mycobacterium*, *Borrellia burgdorferi*, *Pseudomonas*, *Varicella zoster*, *Hepatitis A, B, C*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*, *Parvovirus*, *Human Immunodeficiency virus*. Виникнення і прогресування запального процесу в стінках судин супроводжується розвитком комплексу коагуляційних порушень, ступінь і вираженість яких при різних СВ значно варіюють, створюючи широкий спектр (від помірних

до важких) порушень, асоційованих з розвитком ішемічної або оклюзуючих васкулопатії. Провідним чинником, що визначає виникнення коагуляційних порушень при СВ, вважають активацію ендотеліальних клітин в процесі запалення зі збільшенням їх прокоагулянтної здатності. Це проявляється збільшенням експресії тканинного фактора, що зв'язує VIIa фактор згортання; зниженням експресії тромбомодуліна; підвищенням синтезу і зменшенням вивільнення інгібітора тканинного активатора плазміногену типу I. Важливу роль у розвитку коагуляційних порушень при деяких СВ також грають гіперфібриногенемія, знижена фібринолітична активність плазми, тромбоцитоз, підвищення сироваткових рівнів продукуються тромбоцитами -тромбоглобуліна.

Запалення стінки судини характеризується активним синтезом і вивільненням в циркуляцію різноманітних **вазоактивних медіаторів**, що надають стимулюючий вплив на тромбогенез, що підсилюють хемотаксис і проліферацію лейкоцитів, що сприяють активації комплементу і посилення протеолізу і в кінцевому підсумку тканинне ушкодження. Поряд з секрецією вазоактивних медіаторів важливу роль в становленні і персистенції запального процесу при СВ відводять **взаємодії ендотеліальних клітин і лейкоцитів з вивільненням широкого спектра переформованих і знову синтезованих адгезивних молекул**. Каскадні процеси взаємодії комплексів адгезивних молекул (суперсімейства Селектин, інтегринов і інших), в свою чергу, додатково стимулюють активацію лейкоцитів і ендотеліальних клітин, сприяючи розгортанню некротизуючого запалення і оклюзії судин.

### **Класифікація васкулітів (по Тінслі Р. Харрісону)**

- I. Системні некротичні васкуліти
  - A. Вузликівий періартеріт
    - 1. вузликівий періартеріт (класичний варіант)
    - 2. мікрополіангіт
  - B. Синдром Черджа-Строс

- C. Змішаний васкуліт
- II. Гранулематоз Вегенера
- III. Гіганто-клітинний артеріїт
- IV. Аортоартеріїт
- V. Геморагічний васкуліт
- VI. Алергічні васкуліти шкіри
  - A. За участю екзогенного антигенна
    - 1. Лікарський васкуліт
    - 2. Сироваткова хвороба
    - 3. Васкуліт при інфекційних хворобах
  - B. За участю ендogenous антигенна
    - 1. Паранеопластичний васкуліт
    - 2. Васкуліт при ревматичних хворобах
    - 3. Інші вторинні васкуліти
    - 4. Васкуліт при вродженій недостатності компонентів комплекменту
- VII. Інші васкуліти
  - A. Хвороба Кавасакі
  - B. Первинний нейроваскуліт
  - C. Облітеруючий тромбангіїт
  - D. Хвороба Бехчета
  - E. Інші

Оптимальний лікувальний режим, оцінка прогнозу і результату захворювання у хворих СВ базуються на динамічній оцінці активності патологічного процесу та функціонального стану залучених в патологічний процес органів і систем. З цією метою широко використовується шкала BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score - Бірмінгемська шкала активності васкуліту), а також індекс VDI (Vasculitis Damage Index - індекс пошкодження при васкулітах), представлені нижче.

<b>Таблиця 1. Бірмінгемський індекс клінічної активності СВ</b>					
<b>1.Системні прояви</b>	Бали	<b>4.ЛОР- органи</b>	Бали	<b>7.Шлунково-кишковий тракт</b>	Бали
1.Міалгії/артралгії/артрит	1	1.Виділення/затруднен. дих.	2	1.Біль в животі	3
2.Лихоманка(<38,5 °С)	1	2.Синусит	2	2.Кров'яна діарея	6
3.Лихоманка(>38,5 °С)	2	3.Носова кровотеча	4	3.Інфаркт кишківника	9
4.Втрата ваги тіла(<2 кг)	2	4.Кров'яні кірочки у носі	4	4.Панкреатит/перфорація ж.п.	9
5.Втрата маси тіла(>2кг)	3	5.Виділення з вух	4	Максимально: 9	
Максимально: 3		6.Срединний отит	4	<b>8.Нирки</b>	Бали
<b>2.Шкіряні покриви</b>	Бали	7.Глухота	6	1.Діастолічний АТ>90мм.рт.ст.	4
1.Пурпура/інший васкуліт шкіри	2	8.Охриплість/ларингіт	2	2.Протеїнурія(>1гр або>0,2г/с)	4
2.Виразки	4	9.Стеноз гортані	6	3.Гематурія(>1ер. або>0,2ер/мл)	8
3.Гангрена	6	Максимально: 6		4.Креатинін 125-249 мкмоль/л	8
4.Множинні	6	<b>5.Легені</b>	Бали	5.Креатинін 250-499 мкмоль/л	10

гангренни пальців					
Максимально: 6		1.Задишка/астма	2	6.Креатинін >500 мкмоль/л	12
3.Слизові оболонки/очі	Бали	2.Вузлики або фіброз	2	7.Швидкопрогресуючий гломерулонефрит	12
1.Виразки порожнини рота	1	3.Інфільтрат	4	Максимально: 12	
2.Виразки статевих органів	1	4.Кровохаркання	4	<b>9.Нервова система</b>	Бали
3.Кон'юнктивіт	1	5.Плевральний випіт/плеврит	4	1.Огранічні порушення, деменція	3
4.Епісклерит/склерит	2	6.Легенева кровотеча	6	2.Периферична нейропатія	6
5.Увеїт	6	Максимально: 6		3.Множинний руховий мононеврит	9
6.Набряк/геморагії сітківки	6	<b>6.Серцево-судинна система</b>	Бали	4.Судоми	9
7.Ретро-орбітальна гранульома	6	1.Шуми	2	5.Інсульт	9
Максимально: 6		2.Відсутність пульсу	4	6.Враження спинного мозку	9
		3.Аортальна недостатність	4	Максимально: 9	
		4.Перикардит	4		

	5.ГІМ	6	
	6.НК/Кардіоміопатія	6	
	Максимально: 6		
Загальна максимально можлива сума балів: 63			

клінічна фаза	Бірмінгемський індекс активності	характеристика
повна ремісія	0- 1 бал	Відсутність ознак клінічної активності і необхідності в терапії при нормальному рівні С- реактивного білка.
Часткова ремісія	50% від вихідного	Зменшення в результаті проведеного лікування індексу клінічної активності на 50% від початкового.
Легке загострення	<5 балів	Поява клінічних ознак захворювання зі збільшенням загальної суми балів до 5.
Важке загострення	> 6 балів	Залучення в запальний процес життєво важливих органів або систем (легень, нирок, ЦНС, серцево-судинної системи), що вимагає проведення активного патогенетичного лікування.

**Вузликаний поліартеріт** – це системний некротизуючий васкуліт – захворювання артерій середнього і дрібного калібру без залучення до патологічного процесу артеріол, капілярів і венул. Вузликаний поліартеріт був вперше описаний в 1866 р. Куссмаулем і Мейером. Захворювання протікає з утворенням аневризм судин і вторинним ураженням органів і систем. Характерна ознака вузликового періартеріїту – ураження артерій внутрішніх органів, перш за все нирок. Судини малого кола не страждають, але можливе ураження бронхіальних артерій. Гранулеми, еозинофілія і схильність до алергічних захворювань для класичного варіанту вузликового періартеріїту нехарактерні. Іншою поширеною назвою цього захворювання є термін «вузликовий періартеріт». По МКБ-10 – М30 – вузликовий поліартеріт і споріднені стани.

**Епідеміологія.** вузликовий поліартеріт – зустрічається не часто, тому його епідеміологія вивчена недостатньо. Щорічно реєструється 0,2–1 новий випадок хвороби на 100 тис. населення. Хвороба починається в середньому в 48 років. Чоловіки хворіють на поліартеріт в 3-5 разів частіше, ніж жінки.

**Етіологія і патогенез вузликового поліартеріїту.** У розвитку вузликового поліартеріїту можна виявити два істотні чинники:

- непереносимість ліків
- персистування вірусу гепатиту В

Відомо близько 100 препаратів, з якими можна зв'язати розвиток вузликового поліартеріїту. Лікарський васкуліт найчастіше розвивається у осіб з обтяженим алергічним анамнезом.

Велика увага приділяється вірусній інфекції. У 30-40% хворих поліартеріїтом виявляється в крові поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg), або імунні комплекси, включаючи HbsAg, а також інші антигени гепатиту В (HBeAg) і антитіла до антигену HBcAg, який утворюється при реплікації вірусу. Вірус гепатиту С виявляють у 5% хворих періартеріїтом, але його патогенетична роль поки не доведена.



У патогенезі вузликового поліартеріїту мають значення імунокомплексний процес і гіперчутливість сповільнено уповільненого типу, при якій провідну роль грають лімфоїдні клітини і макрофаги, наголошується порушення функції Т-лімфоцитів. Знайдені циркулюючі імунні комплекси (ЦВК), до складу яких входить австралійський антиген. Ці імунні комплекси виявлені в судинах, нирках і інших тканинах.

**Патоморфологія вузликового поліартеріїту.** Для вузликового періартеріїту характерні запалення і некроз дрібних і середніх артерій м'язового типу, причому в процес залучена вся стінка судини; у ній відбуваються всі фази розвитку пошкодження сполучної тканини.

Надалі в цих же зонах з'являється запальна клітинна інфільтрація всіх шарів стінки судини, здійснювана поліморфноядерними лейкоцитами з домішкою еозинофілів, яка замінюється інфільтрацією лімфоцитами і плазматичними клітинами. Результат цього процесу – фіброз стінки судини, що веде до утворення аневризм діаметром до 1 див.

Артерії страждають не на всьому протязі, частіше вражаються місця розгалуження.

Оскільки процес сегментарний, то між мікроаневризмами є непошкоджені ділянки судини. Ці зміни судин викликають ураження відповідного органу, а ураження інтим, її проліферація - сприяють тромбозам. Порушення прохідності судини веде до інфарктів у відповідних областях, починаючи від нирок, закінчуючи інфарктом міокарду. Впродовж однієї судини можна зустріти всі стадії процесу. Запальний процес може розповсюджуватися на оточуючі вени. Ураження венул не характерна і говорить на користь мікрополіангіту або змішаного васкуліту. На гострій стадії захворювання – всі шари судинної стінки і прилеглі тканини інфільтровані нейтрофілами, що викликає проліферацію інтими. На підгострій і хронічній стадіях - в інфільтраті з'являються лімфоцити. Розвивається фібриноідний некроз судинної стінки, просвіт судини звужується, можливі тромбоз, інфаркт тканин які живляться ураженою

судиною, крововиливу. Загоєння – супроводжується фіброзом і може привести до ще більшого звуження просвіту, аж до оклюзії.

До процесу можуть залучатися багато органів; клінічна і гістологічна картина залежить від локалізації уражених судин і тяжкості ішемічного пошкодження тканин. Як вже мовилося, при поліартеріїті судини малого кола не страждають, а бронхіальні судини вражаються нечасто, в той же час при мікрополіангіїті в легенях часто буває капіляріт. Ураження нирок при поліартеріїті характеризується артеріїтом без гломерулонефриту; для мікрополіангіїту, навпаки, характерний гломерулонефрит. У хворих з важкою артеріальною гіпертонією, як правило, є гломерулосклероз, іноді у поєднанні з гломерулонефритом. Крім того, в різних органах виявляють наслідки самої артеріальної гіпертонії.

**Клінічні прояви вузликового поліартеріїту.** Системність захворювання при поліартеріїті – простежується з самого початку його клінічної маніфестації. Процес починається поступово, рідше гостро (після прийому деяких лікарських препаратів), з лихоманки, міалгій, болів в суглобах, шкірних висипань і схуднення. Іноді дебют нагадує ревматичну поліміалгію. Лихоманка має місце у переважної більшості хворих. Проте тривале ізольоване підвищення температури при поліартеріїті – спостерігається рідко. На початку захворювання характерне виражене схуднення аж до кахексії. Значна втрата маси тіла, як правило, свідчить про високу активність хвороби. Артрит, артралгії і міалгії зустрічаються у 65 – 70% хворих поліартеріїтом і часто пов'язані із запаленням судин, що забезпечують кров'ю поперечносмугасту мускулатуру і суглоби. Типові інтенсивні болі в литкових м'язах. Артралгії зустрічаються частіше в дебюті хвороби. Приблизно у чверті випадків має місце транзиторний, недеформуючий артрит з ураженням одного або декількох суглобів. Ураження шкіри спостерігається у 40 – 45% хворих, і може бути одним з перших проявів вузликового поліартеріїту. Характерні: судинна

папулопетехіальна пурпура, рідше - бульозні і везикульозні висипання. Підшкірні вузлики виявляються рідко.

Полінейропатія при поліартеріїті – зустрічається у 50-60% хворих. Цей синдром належить до найчастіших і ранніх ознак захворювання. Клінічно нейропатія виявляється інтенсивними болями і парастезіями. Іноді рухові розлади передують порушенню чутливості. Нерідко хворі скаржаться на головний біль. Описані гіперкінетичний синдром, інфаркти мозку, геморагічний інсульт, психози.

Ураження нирок спостерігається у 60-80% хворих поліартеріїтом. Згідно сучасним уявленням при класичному поліартеріїті – переважає судинний тип ниркової патології. Запальні зміни, як правило, зачіпають міжчасткові артерії і рідко артеріоли. Вважають, що розвиток гломерулонефриту - нехарактерний для цього захворювання і спостерігається головним чином при мікроскопічному ангіїті. Швидке наростання ниркової недостатності зазвичай пов'язане з множинними інфарктами нирок. Найбільш частими ознаками ураження нирок при класичному поліартеріїті є помірна протеїнурія (втрата білка < 1 г/добу) і мікрогематурія. Остання розцінюється як ознака активності хвороби. Спостерігається також не пов'язана з сечовою інфекцією лейкоцитурія. Артеріальна гіпертензія реєструється у третини хворих.

Ознаки ураження серцево-судинної системи спостерігаються - у 40% хворих поліартеріїтом. Вони проявляються гіпертрофією лівого шлуночку, тахікардією, порушеннями серцевого ритму. Коронарїт при поліартеріїті може приводити до розвитку стенокардії і інфаркту міокарду. Ураження ШКТ – вельми характерна і найбільш важка форма органної патології при поліартеріїті. Зустрічається в 44% випадків. Клінічно воно найчастіше виявляється нудотою і блювотою. Болі в животі спостерігаються приблизно у третини хворих поліартеріїтом, їх розвиток зазвичай обумовлений ішемією тонкого, рідше за інших відділів кишковика.

Іноді захворювання маніфестує з клінічної картини гострого живота з явищами перитоніту, гострого холециститу або апендициту. Дифузні болі в животі у поєднанні з меленою зустрічаються при тромбозі мезентеріальних судин.

Статеві органи – вражаються при поліартеріїті – в 25% випадків, що проявляється болем в мошонці, в додатках матки. Можна виділити також ураження печінки, очей. Можливий локальний прояв вузликового поліартеріїту без системного ураження, хоча наявність останнього типовіше.

### **Діагностика вузликового поліартеріїту**

Лабораторні зміни при поліартеріїті неспецифічні.

Зазвичай визначається:

- прискорення ШОЕ
- лейкоцитоз
- тромбоцитоз
- збільшення концентрації СРБ
- помірна нормохромна анемія
- рідко еозинофілія, яка характерніша для синдрому Чарга-Строса
- підвищення концентрації ЛФ і печінкових ферментів при нормальному рівні білірубіну
- виражена анемія, як правило, спостерігається при уремії або кровотечі
- зниження С<sub>3</sub> і С<sub>4</sub> компонентів комплементу корелює з ураженням нирок, шкіри і загальною активністю хвороби
- НВsАГ виявляється в сироватках у 7-63% хворих
- ознакою, що часто зустрічається, але не є патогномонічним, класичного поліартеріїту є аневризми і стеноз артерій середнього калібру. Розмір судинних аневризм варіює від 1 до 5 мм. Вони переважно локалізуються в артеріях нирок, брижі, печінки і можуть зникати на тлі ефективної терапії.

У хворих з ураженням нирок при дослідженні сечового осаду мають місце: помірна протеїнурія, гематурія. Поліартеріїт повинен виключатися - у

всіх хворих з лихоманкою, схудненням і ознаками поліорганної уразки (судинна пурпура, множинний мононеврит, сечовий синдром). Для постановки діагнозу вузликового поліартеріїту, як правило, разом з клінічними даними, необхідне і морфологічне підтвердження. Дослідження шкірного біоптату дозволяє виявити ураження дрібних судин, але ця ознака недостатньо специфічна і не завжди корелює з системним ураженням судин.

**Діагностичні критерії вузликового поліартеріїту Американської колегії ревматологів:**

1. Схуднення  $> 4$  кг (втрата маси тіла з моменту початку захворювання на 4 кг і більше, не пов'язана з особливостями харчування і так далі).

2. Сітчасте ливедо (плямисті, сітчасті зміни малюнка шкіри на кінцівках і тулубі).

3. Біль яєчок не пов'язане з інфекцією, травмою).

4. Міалгії, слабкість або болючість в м'язах нижніх кінцівок (дифузні міалгії, виключаючи плечовий пояс або поперекову область, слабкість м'язів або болючість в м'язах нижніх кінцівок).

5. Мононеврит або полінейропатія (розвиток мононейропатії, множинної мононейропатії або полінейропатії).

6. Тиск в період діастолі  $> 90$  мм рт.ст.

7. Підвищення рівня сечовини або креатиніну крові (підвищення сечовини  $>40$  мг/% або креатиніну  $> 15$  мг/%, не пов'язане з дегідратацією або порушенням виділення сечі).

8. Інфікування вірусом гепатиту В (наявність HBsAg або антитіл до вірусу гепатиту в сироватці крові).

9. Артеріографічні зміни (аневризми або оклюзії вісцеральних артерій, що виявляються при ангіографії, не пов'язані з атеросклерозом, фібромаскулярною дисплазією і іншими незапальними захворюваннями).

10. Біопсія: нейтрофіли в стінці дрібних і середніх артерій (гістологічні зміни, що свідчать про присутність гранулоцитів або гранулоцитів і мононуклеарних клітин в стінці артерій).

Наявність у хворого трьох і більше будь-яких критеріїв дозволяє поставити діагноз вузликового поліартеріїту з чутливістю 82,2% і специфічністю 86,6%.

#### **Диференціальна діагностика.**

- Клінічні ознаки, які спостерігаються при системних васкулітах, зустрічаються і при системних захворюваннях сполучної тканини (включаючи антифосфоліпідний синдром), інфекціях (інфекційний ендокардит, сифіліс, інші системні інфекції) і пухлинах (передсердна міксосома, лімфопроліферативні пухлини і ін.), важкому атеросклерозному ураженні судин.
- Необхідність в своєчасній діагностиці захворювання продиктована потребою в ранньому (до розвитку необоротної ураження життєво важливих органів) призначенні агресивної терапії.
- Системні васкуліти повинні виключатися у всіх хворих з лихоманкою, схудненням і ознаками поліорганного ураження (судинна пурпура, множинний мононеврит, сечовий синдром).

**Перебіг вузликового поліартеріїту** зазвичай важкий, оскільки вражаються багато життєво важливих органів. За темпами розвитку хвороби, прогрес вузликового поліартеріїту може бути різним. У оцінці активності хвороби, окрім клінічних даних, мають значення лабораторні показники, хоча вони і неспецифічні. Відмічається прискорення ШОЕ, лейкоцитоз, еозинофілія, наростання глобулинов, підвищується кількість ЦВК, знижується вміст комплементу.

#### **Прогноз при вузликовом поліартеріїті.**

Як при періартеріїті, так і при мікрополіангіїті при відсутності лікування прогноз вкрай несприятливий. Хвороба протікає або блискавично, або з періодичними загостреннями на тлі неухильного прогресу. Смерть настає в результаті ниркової недостатності, уразки ШКТ (особливо інфаркту кишковика з перфорацією), серцево-судинної патології. Ураження нирок, серця і ЦНС часто посилюється за рахунок наполегливої артеріальної

гіпертензії, з цим зв'язані і пізні ускладнення, які бувають причиною смерті. Без лікування п'ятирічна виживаність складає 13%, при лікуванні глюкокортикоїдами - перевищує 40%.

**Лікування вузликового полі артеріїту.** Необхідне поєднання ГКС з циклофосфамідом або азотіоприном. При активному процесі цитостатики застосовують з розрахунку 3-2 міліграми/кг маси тіла на тлі 20-30 міліграма преднізолону. Отримавши певний клінічний ефект, необхідно тримати хворих на підтримуючій дозі тривалий час залежно від стану надалі.

У 90% хворих вдається досягти тривалої ремісії, яка зберігається навіть після відміни лікування.

Найважливішою є корекція АТ всіма відомими засобами (периферичні вазоділататори,  $\beta$ -блокатори, салуретики і т.інш.). Лікування артеріальної гіпертонії дозволяє зменшити ураження нирок, серця і ЦНС і тяжкість пов'язаних з ним найближчих і віддалених ускладнень.

Використовують засоби, що поліпшують периферичний кровообіг і володіють антиагрегантними властивостями: курантил, трентал.

Нижче представлена загальноприйнята схема лікування хворих важкими формами системних некротизуючих васкулітів, що включає застосування технологій екстракорпоральної гемокорекції.

Застосування технологій екстракорпоральної гемокорекції в лікуванні вузликового поліартеріїту. При активному важкому захворюванні з підвищенням креатиніну  $> 500$  ммоль/л або з легневими геморагіями: 7-10 процедур плазмаферезу протягом 14 днів (видалення плазми в об'ємі 60 мл/кг із заміщенням її рівним об'ємом 4,5-5% людського альбуміну) або пульс-терапія метилпреднізолоном (15 мг/кг/добу) протягом 3 днів. Якщо вік хворих  $< 60$  років, можливе призначення циклофосфаміду в дозі 2,5 мг/кг/добу. Індукційна терапія 4-6 місяців: циклофосфамід 2 мг/кг/добуки протягом місяця (Макс. 150 мг/дів); знизити дозу на 25 мг, якщо хворому  $> 60$  років. Кількість лейкоцитів має бути  $> 4,0 \cdot 10^9$ /л. Преднізолон 1 мг/кг/добу

(максимально 80 мг/діб); знижувати кожного тижня до 10 мг/добу протягом 6 міс. Підтримуюча терапія - азатіоприн 2 мг/кг/добу, преднізолон 5-10 мг/діб.

При носійстві HBsAg ведення хворих періартеріітом в цілому не відрізняється від такого у інших пацієнтів. Проте при виявленні маркерів активної реплікації вірусу гепатиту В показано призначення противірусних препаратів (видарабін) у поєднанні з середніми дозами ГКС і повторними процедурами плазмаферезу, тоді як застосування високих доз цитостатиків менш доцільно.

Застосування в лікуванні вузликового періартеріїту технологій екстракорпоральної гемокорекції, що дозволяють вибірково видаляти з організму такі чинники патогенності, як: циркулюючі імунні комплекси і аутоагресивні антитіла, а також технологій екстракорпоральної гемокорекції, здатних змінити активність імунної системи в необхідному напрямі – дає можливість значно поліпшити результати лікування цього захворювання.

Крім того, використання сучасних технологій екстракорпоральної гемокорекції, як правило, дозволяє, значно знизити курсові дози таких небезпечних препаратів, як – кортикостероїди і цитостатики.

Лікування антиагрегантами та антикоагулянтами Антиагреганти та антикоагулянти зменшують агрегацію тромбоцитів, мікротромбообразование і значно покращують систему мікроциркуляції. Дані обставини послужили підставою для застосування цих засобів при лікуванні вузликового періартеріїту у разі виражених ознак гіперкоагуляції, гіперагрегації тромбоцитів, порушення мікроциркуляції, тромбозів. Гепарин - антикоагулянт прямої дії, має також антикомплементарні властивості, знижує артеріальний тиск, сприяє збільшенню діурезу, що робить доцільним застосування його при ураженні нирок у хворих УП. Найбільш часто лікування гепарином проводиться шляхом підшкірного введення в ділянку передньої черевної стінки по 15,000-20,000 ОД на добу (розподіливши на 4 ін'єкції) протягом 1-1.5 місяця. В якості антиагрегантів використовуються курантил, трентал, а також препарати нікотинової кислоти (нікотинова



кислота, компламин, никошпан). НПЗЗ застосовуються при УП у зв'язку з їх протизапальними, болезаспокійливими і дезагрегаційними властивостями. НПЗЗ призначаються при суглобовому, шкірному синдромі, міалгіях. Амінохінолінові з'єднання (делагіл, резохин, хлорохін, плаквеніл) володіють слабким цитотоксическим і протизапальною властивостями. При УП ці препарати застосовують обмежено, головним чином при хронічних формах або локальних (шкірних) проявах, звичайно в поєднанні з іншими засобами (глюкокортикоїди, НПВС). Ангіопротектори нормалізують проникність судин, зменшують набряк тканини судин, покращують метаболічні процеси в стінках судин, мікроциркуляцію. Ці препарати можуть включатися в комплексну терапію УП, особливо при ураженні периферичних судин і ангиопатиях сітківки. Пармідін (ангінін, пірідінолкарбамат, продектін) - володіє вищезгаданими властивостями ангіопротекторів, це пов'язано в значній мірі з впливом на кінін-каліккреїнову систему, особливо зі зменшенням активності брадикініну. Призначається всередину по 0.25 г 4 рази на день, потім при добрій переносимості дозу збільшують до 0.75 г (3 таблетки) 4 рази на день. Курс лікування - від 2 до 6 місяців. Кальцію добезилат (доксіум) - застосовується всередину по 0.25 г 3-4 рази на день протягом 3-4 тижнів і навіть місяців, залежно від ефекту. Препарат особливо показаний при ураженні судин сітківки.

**Геморагічний васкуліт(ГВ)** , або хвороба Шенлейна-Геноха, – системний васкуліт, що вражає дрібні судини і що виявляється пальпованою пурпурою (зазвичай на сідницях і ногах), артралгією, ураженням шлунково-кишкового тракту і гломерулонефритом.

Геморагічний васкуліт був вперше описаний Шенлейном в 1837р. І.Генохом в 1868 р., ураження нирок при ГВ описане Джонсоном в 1852 р.

**Епідеміологія.** Геморагічний васкуліт – достатньо часте захворювання. Частіше геморагічним васкулітом страждають діти 4-7 років, але можуть хворіти як грудні діти, так і дорослі. Захворюваність залежить від пори року і

максимальна навесні. Чоловіки хворіють на геморагічний васкуліт в 1,5 разу частіше.

**Патологічна анатомія і патогенез геморагічного васкуліту.** Суттю патологічного процесу при геморагічному васкуліті є множинний мікротромбоваскуліт, що вражає судини шкіри і внутрішніх органів.

За своєю природою геморагічний васкуліт відноситься до імунокомплексних захворювань. Безпосередньою причиною накопичення антигену може бути перенесена вірусна або бактеріальна інфекція, щеплення, деякі медикаментозні препарати, харчові продукти, укуси комах, паразитарні інвазії і навіть холод. Розвиток і прогрес геморагічного васкуліту пов'язують з відкладенням в судинній стінці імунних комплексів. Імунні комплекси частіше містять IGA. Цей же клас імуноглобулінів виявляють при біопсії нирки.

В останні роки з'явилися відомості про те, що IgA має, скоріше, протизапальні властивості, ніж прозапальні, і збільшення синтезу IgA може бути розцінено як компенсаторний механізм у відповідь на розвинувшуся запальну реакцію. Про це свідчать наступні факти:

- IgA має здатність зменшувати продукцію прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини  $\alpha$  - ФНО, інтерлейкіну 6 - ІЛ6);
- IgA виявляється в ендотелії неуражених судин і в мезангії незмінених ниркових клубочків;
- описана БШГ при повному селективному дефіциті IgA.

Поряд із зазначеним наводяться відомості про те, що у більшості хворих БШГ в період загострення шкірного васкуліту спостерігається транзиторна ендотоксемія, джерелом якої, найімовірніше, є шлунково-кишкового тракту. На це вказує виявлення хронічного запалення в слизовій оболонці тонкої кишки, що призводить до порушення функції кишкового бар'єра і розвитку транзиторної ендотоксемії. Представлене може свідчити про важливу роль хронічного запалення кишкової стінки в патогенезі БШГ

У літературі обговорюється значення NO, ІЛ1, ІЛ6, ФНО, лептину та ін. В механізмі розвитку БШГ. Однак необхідне подальше вивчення їх ролі в генезі хвороби

## **Клінічна картина і лабораторні дані при геморагічному васкуліті.**

По клінічному перебігу розрізняють наступні форми геморагічного васкуліту:

- шкірна або проста форма – purpura simplex
- суглобова форма – purpura rheumatica
- абдомінальна форма – purpura abdominalis
- ниркова форма – purpura renalis
- швидкоплинна форма – purpura fulminans

Майже у всіх хворих буває пальпована пурпура, у багатьох – артралгія без вираженого артриту. Висип при геморагічному васкуліті – представлений дрібноточковим симетрично розташованими петехіями, переважно на нижніх ділянках шкіри. У важких випадках петехії ускладнюються некрозами шкіри. Інтенсивний висип тримається 4-5 днів, потім поступово стихає. У дорослих в 70% випадків геморагічний васкуліт починається з висипу, а в 20% – з ураження ШКТ і суглобів. У 50% дітей, хворих геморагічним васкулітом – першими з'являються симптоми ураження шкіри, ШКТ і суглобів.

Ураження ШКТ, яка наголошується у 70% хворих дітей, виявляється переймо-подібним болем в животі, зазвичай на тлі нудоти, блювоти, проносу (часто з кров'ю і слизом) або закрепю; зрідка спостерігається інвагінація кишкового.

Ураження нирок зазвичай обмежується легким гломерулонефритом з протеїнурією, мікрогематурією і еритроцитарними циліндрами і проходить без лікування. Зрідка виникає швидко-прогресуючий гломерулонефрит. У дорослих ураження нирок при геморагічному васкуліті – буває важчим; так або інакше, воно у них частіше протікає приховано, що вимагає ретельного спостереження. У дорослих може постраждати міокард, у дітей це буває рідко.

Лабораторні дослідження при геморагічному васкуліті – виявляють легкий лейкоцитоз, іноді - еозинофілію. Число тромбоцитів в нормі, активність комплементу не змінена. Приблизно у половини хворих підвищений рівень IGA.

Класифікаційні критерії пурпури Шенляйна-Геноха:

· Пальпуюча пурпура: злегка піднімаються геморагічні шкірні зміни, не пов'язані з тромбоцитопенією.

· Вік <20 років: вік початку хвороби менше 20 років.

· Болі в животі: дифузні болі в животі, що посилюються після прийому їжі, або ішемія кишечника (може бути кишкова кровотеча).

· Біопсія: виявлення гранулоцитів: гістологічні зміни, які проявляються гранулоцитарною інфільтрацією стінок артеріол і венул.

· Наявність у хворого двох і більше будь-яких критеріїв дозволяє поставити діагноз із чутливістю 87,1% і специфічністю 87,7%.

### **Диференціальна діагностика.**

- Клінічні ознаки, що спостерігаються при системних васкулітах, зустрічаються при системних захворюваннях сполучної тканини (включаючи антифосфоліпідний синдром), інфекціях (інфекційний ендокардит, сифіліс, інші системні інфекції) і пухлинах (передсердна міксосома, лімфопроліферативні пухлини і ін.), важкому атеросклерозному ураженні судин.
- Необхідність в своєчасній діагностиці захворювання продиктована потребою в ранньому (до розвитку необоротного ураження життєво важливих органів) призначенні агресивної терапії.
- Системні васкуліти повинні виключатися у всіх хворих з лихоманкою, схудненням і ознаками поліорганного ураження (судинна пурпура, множинний мононеврит, сечовий синдром).

**Прогноз при геморагічному васкуліті** сприятливий. Як правило, настає повне одужання. Летальність низка, смерть зазвичай настає в результаті ниркової недостатності.

### **Лікування геморагічного васкуліту**

Для дітей і дорослих – лікування геморагічного васкуліту – однакове.

Відмінняють препарати, із застосуванням яких може бути зв'язане виникнення захворювання. При необхідності призначають преднізолон, 1

мг/кг/добу всередину; у міру того як стан поліпшується, дозу знижують. Глюкокортикоїди зменшують набряки, артралгію і біль в животі, але не допомагають при ураженні шкіри і нирок, не прискорюють настання ремісії і не запобігають рецидивам. Загальновізнано, що при виявленні кріоглобулінемії, високій ШОЕ, а також – при швидкопрогресуючих формах геморагічного васкуліту – в лікуванні захворювання допомагає плазмаферез з переливанням донорської плазми у поєднанні з імунодепресантами. Для лікування хворих геморагічним васкулітом використовуються технології обробки плазми, що дозволяють вибірково видалити з організму циркулюючі імунні комплекси, а також технології екстракорпоральної імунофармакотерапії, дають можливість змінити активність імунної системи в бажаному напрямі, не знижуючи потенціалу імунологічного захисту організму в цілому.

Результати лікування, з використанням технологій екстракорпоральної гемокорекції, показують, що досягти успіху можна навіть у важких випадках геморагічного васкуліту.

Альтернативні методи лікування. Останнім часом для лікування наполегливо рецидивуючого шкірного синдрому у дорослих з БШГ застосовують колхіцин, дапсон, його комбінацію з пентоксифіліном,сульфасалазином . Відомостей про використання цих препаратів у дітей в літературі не зустрічали.

Плазмаферез (ПФ) може бути ефективний при торпидности клінічних проявів хвороби до базисної терапії, при швидкопрогресуючому нефриті і неможливості використання гемодіалізу. Нефрит длітельнос ма 3-4 міс рефрактерен до ПФ. В даний час з'явилися повідомлення про успішне лікування важкого абдомінального синдрому при БШГ інфузіями фактора XIII (фібрінстабілізуєщого) і VIII.

У практичному плані становлять інтерес два недавніх повідомлення японських дослідників: про успішне лікування важкого абдомінального синдрому при пурпурі Шенлейна - Геноха інфузіями фактора згортання

крові XIII (фібрінстабілізуємого) і про сприятливий довгостроковий клінічний і патоморфологічний ефект фібринолітичної терапії урокіназою на перебіг гломерулонефриту при пурпурі Шенлейна - Геноха. У той же час використання XIII фактора при «абдомінальної пурпурі» в зв'язку з високою вартістю препарату, очевидно, може бути реальною альтернативою глюкокортикоїдів лише в рідкісних випадках їх неефективності (або протипоказань до їх застосування):

фактор згортання XIII внутрішньовенно 15000-25000 МО протягом 3-7 діб

або

урокиназа внутрішньовенно повільно 5000 МО / кг 3 рази на тиждень протягом 3-12 тижнів.

Механізм дії препаратів і місце їх в комплексній терапії БШГ належить ще вивчити.

хірургічне лікування

Хірургічне лікування проводиться хворим з тяжким ураженням шлунково-кишкового тракту і розвитком хірургічних ускладнень (інвагінація або перфорація кишки).

Новим напрямком у лікуванні СВ з ураженням судин різного калібру, зокрема хвороби Бехчета, крім традиційного призначення ГКС і азатиоприну, вважається застосування пероральних форм інгібіторів фосфодіестерази 4-го типу, які значно зменшують число виразок на слизовій оболонці порожнини рота і статевих органів і вираженість больового синдрому.

**Профілактика рецидивів.** У профілактиці геморагічного васкуліту важливу роль грає попередження загострень осередкової інфекції, відмова від призначення антибіотиків і інших лікарських препаратів без достатніх на те підстав. Хворим протипоказані щеплення і проби з бактеріальними антигенами (у т.ч. туберкулінові). У пацієнтів з переважним ураженням нирок необхідний постійний контроль аналізів сечі.

**Прогноз при геморагічному васкуліті.** Наслідки геморагічного васкуліту у дітей в цілому сприятливий. Одуjuanня після дебюту відмічається більш ніж у половини хворих. Можливий тривало рецидивуючий перебіг захворювання, при цьому частота рецидивів коливається від одноразових за декілька років до щомісячних. Проте з часом, як правило, захворювання набуває характеру моносиндромного: тільки шкірний висип (рідше - з суглобовим синдромом) або розвивається хронічне ураження нирок. При цьому функція нирок тривалий час залишається збереженою. Перехід в хронічну ниркову недостатність спостерігається у край рідко, при змішаній формі гломерулонефриту або швидко прогресуючому варіанті.

#### ***VI. Перелік контрольних питань.***

1. Поширеність СВ.
2. Сучасні подання про основні причини виникнення СВ.
3. Класифікація СВ.
4. Зміна гемодинаміки при СВ.
5. Основні клінічні прояви при СВ.
6. Особливості фізикальних методів дослідження при СВ.
7. З якими нозологічними формами необхідно проводити диференційну діагностику при СВ .
8. Рентгенологічні зміни при СВ.
9. Особливості змін ЕКГ при СВ.
10. Ехо-кардіографічні ознаки при СВ.
11. Діагностичні критерії СВ.
12. Основні принципи лікування при СВ.
13. Профілактичні заходи при СВ.
14. Прогноз при СВ.

#### ***VII. Зразки тестових завдань***

1. У клітинному інфільтраті при вузликовому періартеріїті спостерігаються наступні компоненти, окрім :

- A. Моноцити
  - B. Лімфоцити
  - C. Еозинофіли
  - D. Тромбоцити
  - E. Базофіли
2. У лікуванні вузликового періартеріїту не застосовують наступну групу препаратів:
- A. Глюкокортикостероїди, НПВС
  - B. Цитостатики, амінохіноліновіє з'єднання
  - C. Антиагреганти, антикоагулянти
  - D. Антибіотики
  - E. Сульфоніламід
3. Враження яких суглобів зустрічається рідше при вузликовому періартеріїті?
- A. Колінних
  - B. Міжфалангових кистей
  - C. Плечових
  - D. Ліктьових
  - E. Гомілкових
4. Враження легенів при вузликовому періартеріїті виявляється у вигляді:
- A. Негоспітальній пневмонії.
  - B. Пневмосклерозу.
  - C. Легочного васкуліту
  - D. Бронхіту.
  - E. Плевриту
5. Для вузликового періартеріїту характерні наступні перші симптоми окрім:
- A. Лихоманка
  - B. Біль в м'язах і суглобах
  - C. Шкірні висипання
  - D. Поліурія
  - E. Слабкість



6. При вузликовому періартеріїті відмічається запальна клітинна інфільтрація і фібринозний некроз:

- A. Адвентиції
- B. Медії
- C. Ендотелію
- D. Всіх шарів судинної стінки
- E. Інтімо-медії

7. Частіше в яких м'язах спостерігаються інтенсивні болі при вузликовому періартеріїті ?

- A. Литкових
- B. Жувальних
- C. Плечового поясу
- D. Міжреберних
- E. Спіни

8. Враження шлунково-кишкового тракту при вузликовому періартеріїті проявляється наступними змінами окрім:

- A. Болями в різних відділах живота
- B. Рідким стільцем з домішкою крові і слизу
- C. Нападами калькульозного холецистити
- D. Шлунково-кишковими кровотечами
- E. Слабкістю

9. Абдомінальний синдром при вузликовому періартеріїті обумовлений наступним, окрім:

- A. Судинними виразками
- B. Ішемією
- C. Тромбозом артеріальних стовбурів
- D. Дискінезією жовчних шляхів
- E. Слабкістю

10. Діагноз вузликового періартеріїта підтверджується :

- A. УЗД внутрішніх органів

- В. Коронарографією
- С. Біопсією дрібних і середніх артерій
- D. Ро-графією легенів
- Е. Загальним аналізом сечі

11. За яких патологічних процесів може розвиватися геморагічний васкуліт?

- A. Інфекційні захворювання.
- В. Пухлинні захворювання.
- С. Імунокомплексні захворювання.
- D. Метаболічні порушення.
- Е. Все перераховане вище.

12. В основі розвитку мікротромбообрання при геморагічному васкуліті лежать такі фактори:

- A. Спадковий дефіцит антитромбіну III.
- В. Спадковий дефіцит протеїну С.
- С. Зниження фібринолітичної активності крові.
- D. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром).
- Е. Всі перераховані вище фактори.

13. Виберіть діагностичні тести для виявлення порушень у тромбоцитарно-судинному ланці гемостазу при геморагічному васкуліті:

- A. Протромбіновий час.
- В. АЧТЧ.
- С. Визначення ступеня агрегації тромбоцитів.
- D. Визначення кількості тромбоцитів.
- Е. Манжеточна проба.

14. У ендотелії судин при геморагічному васкуліті має місце:

- A. Запальний процес.
- В. Дистрофічний процес.
- С. Підвищена секреція ендотелієм оксиду азоту.
- D. Зниження синтезу фактора фон Віллебранда.

- Е. Підвищена схильність до тромбоутворення.
15. Які органи найчастіше вражаються при геморагічному васкуліті?
- А. Головний мозок.
  - В. Серце.
  - С. Нирки.
  - Д. Суглоби.
  - Е. Яєчник.
16. Виберіть клінічні та лабораторні ознаки, характерні для геморагічного васкуліту:
- А. АЧТЧ в межах норми.
  - В. Час кровотечі в межах норми.
  - С. Мелкоточечні геморагічні висипання на шкірі.
  - Д. Рецидивуючі кровотечі з носа.
  - Е. Менорагії.
17. Виберіть лікарські препарати, що застосовуються для лікування при геморагічному васкуліті:
- А. Вітамін К (Вікасол ).
  - В. Гепарин.
  - С. НПЗЗ.
  - Д. Кортикостероїди.
  - Е. Антикоагулянти непрямої дії.
18. Виберіть невірні твердження щодо геморагічного васкуліту:
- А. Може бути проявом різних інфекцій.
  - В. Одним з клінічних симптомів є гематурія.
  - С. Патоморфологическая основа - запальна реакція судинної стінки.
  - Д. Захворювання часто зустрічається в дитячому віці.
  - Е. Часто розвивається ДВС-синдром.
19. У якому ланці гемостазу має місце первинне порушення при геморагічному васкуліті?
- А. Плазмовий гемостаз.

- В. Тромбоцитарно-судинний гемостаз.
- С. Фібринолітична система.
- Д. Система фізіологічних антикоагулянтів.
- Е. У всіх ланках.

20. Які ознаки характерні для геморагічного васкуліту і не характерні для геморагічної телеангіектазії?

- А. Сімейні випадки.
- В. Наявність залізодефіцитної анемії.
- С. Наявність геморагій на слизових.
- Д. Суглобовий синдром.
- Е. Збереження геморагічних висипань при натисканні.

### Тестові завдання

1. Хворий П. 25 років поступив в лікарню зі скаргами на головний біль, підвищення температури тіла, поява висипу, три тижні тому переніс гостру респіраторну вірусну інфекцію. Об'єктивно: петехіальні висипання на симетричних ділянках тіла переважно на ногах і сідницях, температура тіла 37,4 ° С. АД-110/80 мм рт.ст. ОАК: Ер-3,2 \* 10<sup>12</sup> / л, НВ-110 г / л, КП-0,9, Тр - 160 \* 10<sup>9</sup> / л, Лей-8,7 \* 10<sup>9</sup> / л, Е-4% Б-0 %, П-7%, С-56%, Лімфа-26%, Мо-7%, ШОЕ-17 мм / год. Концентрація фактора УІІІ 160%. Попередній діагноз:

- А Геморагічний васкуліт
- В Хвороба Рандю - Ослера
- С Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
- Д Хвороба Віллебранда
- Е Гемофілія А

2. Чоловік, 37 років, схуд на 6 кг за останній рік. Скаржиться на біль у м'язах гомілок, в паху, оніміння кінцівок. В ан. крові - позитивний поверхневий антиген вірусу гепатиту В; сечовина - 10,18 ммоль / л, креатинін - 93,12 мкмоль / л. Встановити діагноз хворому.

- А Вузликосий поліартеріїт

- В Синдром Чарга-Строса
- С Васкулит Шенляйн-Геноха
- D Облітеруючий тромбангіт
- Е Хвороба Бехчета

3. Хворий М., 39 л., поступив в лікарню зі скаргами на стійке підвищення температури тіла, пітливість, біль у м'язах, суглобах, попереку; свербіж шкіри. Клінічного ефекту від прийому антибактеріальних засобів не відмічено. Об-но: на шкірі рук і ніг геморагічний висип і підшкірні утворення. Ан.крові: ер.- $3,7 \times 10^{12}$  / л, Нв-110 г / л, лейкоц.- $9,1 \times 10^9$  / л, е-34%, б-1%, п-6%, з-45%, л -9%, м-5%; тромбоцити- $280 \times 10^9$  / л, ШОЕ -25 мм / год. У сечі білок - 0,066 г / л ер 9-10 в п / з, гіалінові циліндри. Який діагноз у даного хворого?

- А Вузликівий періартеріт.
- В Гломерулонефрит
- С Ревматизм
- D Дерматомиозит
- Е Геморагічний васкуліт

4. Хвора 60 років, скаржиться на симетричну папульозно-геморагічну висип на шкірі гомілок, стегон, в області суглобів. З анамнезу відомо, що висип з'явилася 2 тижні тому після прийому диклофенаку. Об'єктивно: нижні кінцівки пастозні, висип не зникає при натисканні. В аналізі крові: нейтрофільний лейкоцитоз, прискорене ШОЕ. Ваш попередній діагноз?

- А Геморагічний васкуліт.
- В Лейкоз.
- С Сепсис.
- D СЧВ.
- Е Гемофілія.

5. Жінка 35 років доставлена в хірургічне відділення у важкому стані зі скаргами на сильний розлитий біль по всьому животі, нудоту, блювоту. Погіршення стану настало за 2 дні до госпіталізації, коли на шкірі кінцівок

виник мелкоточечная геморагічна висипка, виникли переймоподібні болі у животі, кров'яністі виділення з прямої кишки. За 2 тижні до цього перенесла гостру вірусну інфекцію. Об'єктивно: АТ 90/60 мм рт. ст., ЧСС 95 / хв, живіт при пальпації напружений, симптоми подразнення очеревини. При дослідженні крові спостерігаються нейтрофільний лейкоцитоз і еозинофілія, зменшення кількості еритроцитів і гемоглобіну. Який діагноз можна встановити у хворої?

- А Геморагічний васкуліт
- В Гемофілія
- С Тромбоцитопенічна пурпура
- Д Хвороба Крона
- Е Гемороїдальних кровотечах

### ***VIII. Література***

#### Основна:

1. Внутрішні хвороби по Тінслі Р. Харрісону. Під ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, До. Иссельбахера, Дж. Уїлсона, Дж. Мартіна, Д. Каспера, С. Хаузера и Д. Лонго. У двох томах. Пер. з англ. — М., Практика — Макгроу—хилл (сумісне видання), 2012.

#### Додаткова:

1. Guillevin L et al: Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. Ann Rheum Dis 53:334, 2014
2. US Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General, 2012. Rockville, Md: Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2012; DHHS publication No. (CDC)90-8416
3. Steen VD. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. J Rheumatol 2010; 32(4): 649-655

4. Snow MH, Radio S, Mikuls TR. Disseminated giant cell arthritis with inflammatory arthritis and C-ANCA. *J Clin Rheumatol* 2011; 11(4): 216-218
5. Лискіна Г.А., Зінов'єва Г.А., Кікінська Є.Г., Донов Г.І. Програма лікування БШГ у дітей 2013
6. Rasmussen N. The 2013 revised international Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of the vasculitides / N. Rasmussen // *Ann. Rheum. Dis.* - 2013. - Vol. 71
7. Дядик А.І., Багрій А.Е., Холопов Л.С. Загальна характеристика системних васкулітів 2017
8. Silva de Souza A.W. Autoantibodies in systemic vasculitis. *Front Immunol* 2015
9. Diamantopoulos A.P., Haugeberg G., Hetland H. et al. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014
10. Олександр Дубіков Лекція «Системні васкуліти. Частина 1,2,3», 2017

## **Тема: СКЛЕРОДЕРМІЯ**

*Кількість навчальних годин – 4.*

### ***I. Актуальність теми.***

Системна склеродермія (ССД)– полісистемне захворювання, при якому спостерігається поразка багатьох органів з порушенням їх функції, що закінчується летальним результатом в короткі терміни. Захворюють особи працездатного віку і наводить до ранньої інвалідизації пацієнтів. Тому рання діагностика і своєчасно почате лікування грає важливу роль в продовженні життя і поліпшенні її якості.

### ***II. Навчальні цілі заняття***

#### *Ознайомитись (а-I):*

- Склеродермія в структурі захворюваності і загальної смертності;
- Етіологія хвороби;
- Особливості патогенезу склеродермії;
- Класифікація;
- Характер ураження шкіри;
- Клінічні прояви поразки органів і систем;
- Диференціальна діагностика з іншими системними захворюваннями;
- Методи додаткових досліджень, що дозволяють уточнити діагноз
- Лікування і профілактика захворювання.

#### *Знати (а-II):*

- Характер ураження шкіри;
- Поразки серцево-судинної системи;
- Прояви з боку ШКТ
- Характер поразки суглобів;
- Судинні поразки;
- Поразки органів дихання;
- Ураження нирок;
- Ендокринні порушення;
- CREST –синдром;



- Лабораторні зрушення при склеродермії;
- Принципи лікування;
- Профілактику.

*Уміти (А-III):*

- Провести об'єктивне обстеження пацієнта;
- Проаналізувати лабораторні показники;
- Оцінити інструментальне обстеження пацієнта;
- Скласти план додаткових досліджень;
- Сформулювати діагноз;
- Призначити лікування.

***III. Цілі розвитку особистості:***

Деонтологічні аспекти при роботі лікаря з хворими склеродермією. Психологічні проблеми у хворих із склеродермією і роль лікаря в їх психотерапевтичній корекції. Правові аспекти і питання професійної відповідальності лікаря у визначенні тактики лікування і оцінці прогнозу захворювання.

***IV. Зміст теми заняття.***

**СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ** - прогресуюче полісиндромне захворювання з характерними змінами шкіри, опорно-рухового апарату, внутрішніх органів (легені, серце, травний тракт, нирки) і поширеними вазоспастичними порушеннями за типом синдрому Рейно, в основі яких лежать ураження сполучної тканини з переважанням фіброзу і судинна патологія у формі облітеруючого ендартеріїту.

Захворювання відоме досить давно, перші детальні описи відносяться до 1847 р. Первинна захворюваність складає від 2,7 до 12 випадків на 1 000 000 населення в рік. Жінки хворіють в 3-7 разів частіше за чоловіків. Віковий пік досягає максимуму після 30 років. Смертність від системної склеродермії (ССД) вагається від 1,4 до 5,3 на 1 000 000 населення.

Системна склеродермія протікає як самостійне захворювання, проте може перехрещуватися і з іншими захворюваннями сполучної тканини.

ЕТИОЛОГІЯ захворювання в даний час вивчена недостатньо. З тригерних чинників, провокуючих захворювання, слід відзначити вібрацію, контакт з хімічними речовинами (хлорвінілом, використання токсичних масел), кремнієвим і силікатним пилом (часто зустрічається у шахтарів), тривале переохолодження, психічне перенапруження, пластичні операції (силікон, парафін) і інші не специфічні причини.

Значна роль відводиться генетичним чинникам, причому, мабуть, генетично детермінується як схильність до захворювання, так і клінічні прояви. Родинні випадки ССД зустрічаються не часто, зате родичі хворих часто страждають всілякими ревматичними хворобами (СКВ, синдром Рейно, синдром Шегрена і ін.).

Останнім часом збільшилася кількість робіт присвячених вивченню розподілу HLA-антигенів при ССД, у таких хворих частіше чим по популяції в цілому, виявляється HLA B8, що дає можливість подумати про його певну роль в розвитку захворювання.

Можна передбачити, що поєднання певного антигенного профілю з дією промислових або хімічних агентів є вирішальним для реалізації патогенетичних механізмів ССД.

Роль вірусної інфекції в розвитку захворювання зберігає значення, оскільки імунні, сполучнотканинні, мікроциркуляторні порушення, вище вказана хромосомна нестабільність, можуть бути обумовлені дією вірусного агента. Особливу увагу хочеться звернути на ретровіруси, герпес- і Hbs-віруси, віруси Епштейна-Барр.

Ослаблення імунних механізмів при ССД безперечно. Захворювання часто поєднується з іншими ауто-імунними процесами. Спостерігається зниження кількості Т-лімфоцитів, дисбаланс хелперної і супресорної активності з переважанням хелперів, велика кількість антинукліарних антитіл, циркулюючих імунних комплексів, відкладення імуноглобулінів і так далі. В даний час виявлений тісний зв'язок між імунокомпетентними клітинами і фібробластами через лімфокіни, які стимулюють проліферацію

фібробластів, синтез колагену і глікозамінгліканів, що частково обумовлює клінічну картину захворювання.

**ПАТОГЕНЕЗ** Процеси посиленого колагено- і фіброзо- утворення займають центральне місце в патогенезі і визначають нозологічну специфіку хвороби. ССД як би є природною моделлю генералізованого фіброзу.

Є переконливі докази, що хворобі властиві індуративні зміни шкіри, як і вісцерофібрози, обумовлені значним підвищенням фібробластами біосинтезу колагену, в меншій мірі - глікозамінгліканів, протеогліканів, з подальшим збільшенням неофібриногенезу. Виявлена так само надлишкова продукція глікопротеїну що здійснює зв'язок фібробластів з колагеновим матриксом.

При ССД є дефект мембрани фібробластів шкіри, що виявляється збільшенням швидкості транспорту кальцію через мембрану, зниженням цАМФ, неадекватною реакцією на катехоламіни, зменшенням чутливості до естрадіолу. Вказані порушення свідчать про вихід фібробластів з під гуморального контролю організму і придбанні ними відносної автономії, що є головним в етіопатогенезі захворювання. .

Важливим чинником локального і загального патогенезу є порушення мікроциркуляції, обумовлені поразкою судинної стінки і зміною внутрішньосудинних, плазмових і клітинних властивостей крові. Ці зміни, мабуть, обумовлені підвищеною активністю міофібробластів. В результаті відбувається надлишковий синтез розчинних форм колагену, поразка ендотелію, його гіперплазія, склероз судинної стінки, звуження просвіту дрібних судин аж до їх повної облітерації. Пошкодження ендотелію є активатором адгезії і агрегації формених елементів крові - лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів. З'являється і прогресує тенденція до гіперкоагуляції, пригнічується фібриноліз, що веде до стазу і мікротромбозу. У місцях деструкції ендотелія судин відбувається вивільнення вазоактивних амінів, що викликає збільшення проникності судинної стінки з подальшим відкладенням фібрину, а це у свою чергу підтримує цикл пошкодження

судинної стінки. Подібні зміни відбуваються в судинах шкіри і практично у всіх внутрішніх органах і реалізуються в клінічній картині ССД генералізованим синдромом Рейно.

Патогенез ССД, з певною часткою ймовірності, може виглядати таким чином: дія вірусу або іншого етіологічного чинника викликає порушення діяльності фібробластів що полягають в підвищеній продукції колагену у всіх органах і тканинах організму і порушенням сприйняття сигналів з боку регулюючих систем організму. Ці порушення носять надзвичайно стійкий, обумовлений фенотипом, характер. У розвитку процесу беруть участь імунні механізми з розвитком аутоімунізації до колагену і пов'язані з постійною "колагеновою" стимуляцією. Доведена роль тісного взаємозв'язку між імунними клітинами і фібробластами за допомогою лімфокінів.

Слід зазначити важливу роль ендотеліальних кліток у розвитку васкулярного фіброзу і синдрому Рейно.

Запальні процеси спостерігаються переважно на ранній стадії хвороби.

Отже в основі патогенеза захворювання лежить нестримне і неконтрольоване колагеноутворення і судинні процеси у поєднанні зі своєрідним неспецифічним запаленням.

### **КЛАСИФІКАЦІЯ Н.Г. Гусева (1975)**

#### **1. ВАРІАНТИ перебігу :**

- гостре;
- підгостре;
- хронічне.

Для гострої течії характерні важкі фіброзні, периферичні і вісцеральні поразки вже в перший рік хвороби. Підгостра течія характеризується наявністю щільного набряку шкіри з подальшою індурацією, розвитком поліартриту, полісерозиту і вісцеральної патології на фоні не різко виражених вазомоторних трофічних порушень.

Для хронічного перебігу патогномонічним є прогресуючий синдром Рейно, виражені трофічні розлади, які переважають в клінічній картині хвороби, разом з ущільненням шкіри, що розвивається, утворенням контрактур з остеолізом і повільно прогресуючим склерозом внутрішніх органів.

## 2. СТАДІЇ РОЗВИТКУ ХВОРОБИ:

I Стадія початкових проявів (суглобових при підгострій течії і вазоспастичних - при хронічному);

II стадія ССД, що генералізує процес (характеризується полісиндромною і полісистемною поразкою внутрішніх органів);

III стадія змін - термінальна, з переважанням важких склеротичних, дистрофічних або судинно-некротичних процесів, зрідка з порушенням функції одного або декількох органів.

## 3. СТАДІЇ АКТИВНОСТІ ПРОЦЕСУ:

I стадія - мінімальна, спостерігається при хронічному і підгострому перебігу хвороби в разі досягнення ефекту від лікування;

II стадія помірна, спостерігається при підгострому і загостренні хронічної течії;

III стадія - висока або максимальна, властива гострому і підгострому варіанту перебігу ССД.

КЛІНІЧНА КАРТИНА хвороби всіляка: для ССД характерне ураження шкіри, без якого з'являються значні труднощі в діагностуванні захворювання, опорно-рухового апарату і судинної стінки, що разом з змінами сполучної тканини складає основу вісцеральної патології. Проте у кожного конкретного хворого є свій симптомокомплекс, залежний від переважання локалізації процесу, характеру течії, стадії хвороби, адекватності терапії, що проводиться, і так далі

Ураження шкіри лягло в основу назви хвороби - (твердошкірье). Шкірні зміни бувають на стільки характерні, що діагноз можна поставити вже при першому погляді на хворого. Ураження шкіри проходить стадії - щільного набряку, індурації і атрофії.

Щільний безболісний набряк спочатку локалізується симетрично в області кистей, особливо пальців, товщина яких збільшується. Шкіра набуває воскового кольору, стає напруженою, блискучою, не збирається в складку, не зрушується по відношенню до тканин які знаходяться під шкірою, при натисканні сліду не залишається.

При хронічній течії ця фаза може існувати багато років, а при гострому переходить в стадію індурації для якої характерна зміна забарвлення шкіри (чергування гіперпігментації і депігментації), стає виразним судинний малюнок, з'являються телеангіоектазії «судинні зірочки» на шкірі грудей і шиї.

Атрофія шкіри спостерігається як правило при хронічній течії, спостерігається її стоншування, натягнення, маскоподібність обличчя хворого, кісетоподібні складки біля рота (хворі не можуть посміхатися, відкрити рот, висунути язик за край зубів), випробовують проблеми при повному закриванні віками очей. Розвивається стоншування губ і носа. У міру ущільнення шкіри на пальцях і гронах рук розвиваються згинальні контрактури (павукові пальці), а надалі склеродактілія, акросклероз, укорочення пальців за рахунок остеолізу. Відстань між зубами максимально відкритого рота, вимір складки в області предпліччій використовуються для контролю ефективності терапії, що проводиться хворим.

Судинні порушення і синдром Рейно служать раннім і частим проявом ССД. Найбільш характерні вазомоторні порушення за типом вазоспастичного кризу, що супроводжується побілінням, ціанозом і відчуттям оніміння пальців рук, рідше ніг. Прогресування процесу приводить до залучання всієї кисті, а також шкіри лиця (ніс, губи, мова, вуха) та стоп. Виникають ці прояви спонтанно або після дії холоду, хвилювань. При огляді звертає увагу

зміна забарвлення шкірних покривів, похолодання кінцівок, поява виразок, що тривало не гояться, трофічні зміни нігтів.

У ряді випадків синдром Рейно може протікати за типом облітеруючого ендартеріїта, проте пульс на а. pedis і tibialis зазвичай збережений, навіть за наявності гангрені. Подібні до синдрому Рейно зміни відбуваються в судинах практично всіх органів.

Суглобово-кістково-м'язовий синдром є одним з найхарактерніших проявів ССД. Поліартралгії - найбільш часта і рання ознака суглобового синдрому ССД. Біль в суглобах варіює від вельми помірної до досить наполегливої з різко вираженими періодами практично повної нерухомості на висоті больового синдрому. Болі симетричні локалізуються переважно в кистях і крупних суглобах, рідше мають поширений характер, зачіпаючи нижчещелепні, грудиноключичні, тазостегнові суглоби і хребет. Інколи біль супроводжується ранковою скутістю, малорухливістю і больовими контрактурами. Поліартрит - супроводжується ексудативними проявами, часто рецидивує і нагадує ревматоїдний артрит, хоча грубих, деструктивних змін не спостерігається.

**Ураження м'язів** виявляється помірним фіброзом і атрофією. Атрофія виразніша в області м'язів плечового і тазового поясу, в дистальних відділах кінцівок переважає фіброз.

**Ураження опорно-рухомого апарату** виражаються в явищах остеолізу або резорбції кисті (склеродактілія). Найбільш характерний остеоліз в області нігтьових фаланг, інколи зустрічається розсмоктування середніх і основних фаланг, ребер і нижньої щелепи. Вищезгадані зміни відбуваються на тлі вираженого остеопорозу. Генез остеолізу до кінця не ясний, проте найчастіше він розглядається як наслідок порушення локального кровообігу.

При ССД інколи спостерігається підшкірний і внутрішньошкірний кальциноз з відкладенням вільного кальцію в області нігтьових фаланг кисті, по ходу фасцій і сухожилів.

Поразка легенів зустрічається, за даними різних авторів, в 30-90% хворих ССД. В основі легеневої патології лежить інтерстиціальна поразка легенів з розвитком імунного запалення (альвеоліту), фіброзу, потовщення альвеолярних стінок, інтим судин і залучення до процесу плеври.

Клінічні прояви пневмофіброзу зазвичай виражені не значно: невелика задишка, періодичний кашель, не дзвінкі вологі дрібнопухіркові або крипітуючі хрипи в нижніх відділах легенів, зменшення екскурсії легеневого краю. До особливостей пневмофіброзу при ССД слід віднести дуже швидкий розвиток легеневої гіпертензії, що пов'язане з поразкою судинного русла легенів і прогресуючою поразкою інтерстиція.

У зв'язку з мізерними клінічними даними в діагностиці даного вигляду поразки провідну роль грають додаткові методи дослідження. При рентгенографічному дослідженні виявляється посилення легеневого малюнка переважно в нижніх відділах.

При вираженому фіброзі виникає груба тяжиста перебудова легеневої тканини, з розвитком вікарної емфіземи, не рідко при бронхографії удається відзначити бронхоектази. Найбільш ранніми симптомами ураження легенів є зміна функції зовнішнього дихання, що виражається в зниженні життєвої ємкості легенів, загальній ємкості легенів і залишкового об'єму. Як ускладнення пневмофіброзу у хворих ССД хочеться відзначити частий розвиток альвеолярного раку легенів.

Поразка серцево-судинної системи. До процесу фіброзування залучаються оболонки серця і судини всіх калібрів, окрім цього патологія може бути обумовлена легеневою гіпертензією.

Поразка міокарду (склеродермічний кардіосклероз) зустрічається в половини хворих у вигляді крупновогнищевого дифузного склерозу або "міокардозу" - обумовленого набряком і розростанням рихлої сполучної тканини. Суб'єктивні скарги часто відсутні. Задишка, тахікардія, аритмії, болі в області серця спостерігаються лише при кардіосклерозі, що далеко зайшов, що, мабуть, пояснюється повільним прогресом процесу з розвитком



компенсаторних механізмів. При аускультатії визначається зниження звучності І тону і м'який систолічний шум на верхівці.

На ЕКГ - зниження вольтажу, подовження електричної систоли серця, зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, порушення ритму серця (екстрасистоля, переважно шлуночкова, порушення функції провідності).

Рентгенологічне дослідження - розширення і ущільнення аорти. При дрібновогнищевому кардіосклерозі серце набуває форму трикутника, з помірним збільшенням лівого шлуночку, знижується амплітуда пульсацій, втрачається диференціація серцевих дуг. При великовогнищевому кардіосклерозі розвивається кардіомегалія (cor bovinum) з розвитком характерних для ССД зон адинамії.

Поразка ендокарду зустрічається практично у всіх хворих; може розвиватися фібропластичний ендокардит. Рідше виникає клапанний фіброз з розвитком недостатності мітрального, трикуспідального або аортального клапанів.

Поразка перикарду визначається як правило при патологоанатомічному розтині. Найчастіше наголошується фіброз перикарду, з мізерною клінічною симптоматикою. Укряй рідко діагностується випіт і перикардіальні спайки.

Поразка органів травлення - найбільш характерний вісцеральний прояв ССД. Порушення травлення починаються з порожнини рота. Порушення відкриття рота, висовування язика, остеоліз нижньої щелепи, випадіння зубів. З інших ускладнень слід зазначити обмеження рухливості голосових зв'язок.

В 60-80% хворих спостерігаються поразки стравоходу. Характерна дисфагія, що супроводжується відрижками або блювотою, обумовлена зниженням моторної функції стравоходу, відчуття печії за грудиною і (або) епігастральної області, що, мабуть, пов'язано з явищами пептичного езофагіту.

При рентгенологічному дослідженні має місце уповільнення проходження барія по стравоходу, зменьшення або зникнення

перистальтичних хвиль, розширення верхньої третини стравоходу і звуження нижньої частини.

Хворі з поразкою шлунку відзначають відчуття повноти або тягара в епігастральній області живота, відсутність апетиту. Секреторна функція шлунку понижена, навіть до розвинення ахлоргідрії. При рентгенологічному обстеженні – атонія шлунку, опущення і збільшення його розміру.

Поразка тонкого кишечника характеризується біллю в епігастральній ділянці живота, блювотою, яка виникає у зв'язку з прийняттям великої кількості їжі, метеоризмом, розвитком синдрому порушення всмоктування (проноси і зниження маси тіла).

Для залучення до патологічного процесу товстого кишечника характерний розвиток наполегливих і прогресуючих закріпів що досягають міри кишкової непрохідної. Або розвитком чедування закріпів і проносів .

Часто зустрічається гіпомоторна дискінезія жовчного міхура і протоків у поєднанні з гіпертонусом сфінктера Одді. Рідше розвивається фіброз підшлункової залози з недостатністю секреторної функції.

Останнім часом широко використовується термін "CREST"-синдром який використовується для позначення певного поєднання ознак ССД (кальциноз, синдром Рейно, поразка стравоходу, склеродактилія і телеангіоектазії) що характеризують доброякісний перебіг захворювання.

Ураження нирок - "склеродермічна нефропатія" - характеризується швидким підвищенням і стійкими цифрами артеріального тиску, ретино- і енцефалопатією, надзвичайно швидким розвитком азотемії і хронічної ниркової недостатності. В осадку сечі визначається протеїнурія, гематурія, лейкоцитурія, циліндрурія. Дані зміни є наслідком виражених судинних розладів нирці і множинних форнікальних некрозів. Як казуїстика наводяться описи розвитку вторинного амілоїдозу у хворих ССД.

Нервова і ендокринна системи так само залучаються до патологічного процесу. Центральна нервова система уражується порівняно рідко і в

основному у зв'язку з наявністю судинної патології: вазоспазма і органічної зміни мозкових судин.

В окремих випадках зустрічаються енцефаліт і менінгіти. Хронічна неврологічна симптоматика розвивається поступово, спершу хворих непокоїть головний біль, відчуття тягаря, шум у вухах, зниження пам'яті. Потім розвиваються оболонково-кірковий синдром з переважанням фіброзно-склеротичних змін, що клінічно виявляються як важкий атеросклероз судин головного мозку або вікові зміни. Поразки периферичної нервової системи протікають за типом поліневриту, причому рухові розлади зустрічаються рідко.

Зміни з боку ендокринної системи зустрічається досить частий. Спостерігаються порушення функції щитовидної залози (гіпо-, гіпер-, і дисфункція залози), статевих залоз (імпотенція у чоловіків і порушення менструального циклу у жінок) і надниркових.

Із загальних проявів ССД слід зазначити:

- схуднення, як правило значне, не пов'язане з поразкою шлунково-кишкового тракту. В середньому втрата ваги складає 10-20 кілограм, і спостерігається в період генералізації процесу.

- температурна реакція виражена помірно, як правило це субфебрильна температура, у окремих хворих виявляється схильність до гіпотермії.

- лімфоаденопатія розцінюється як прояв реакції ретикулоендотеліальної системи в розвитку ССД. Збільшення лімфатичних вузлів спостерігається на початку хвороби і при її загостренні. Зазвичай помірно збільшуються шийні, пахові, підщелепні і пахові лімфовузли, вони безболісні, рухливі, м'які або декілька щільнуваті. Інколи має місце сплено- та гепатомегалія.

До загальних проявів так само можна віднести слабкість, астенизацію, підвищену стомлюваність, лабільність психіки і ін.

**ЛАБОРАТОРНІ ДАНІ** В загальному аналізі крові, у 20% хворих виявляється помірна гіпо- або нормохромна анемія, пов'язана з

крововтратою або порушенням всмоктування заліза. Для більшості хворих характерний лейкоцитоз з помірним паличко - ядерним зрушенням, проте, можливо і розвиток лейкопенії. Характерний розвиток тромбоцитопенії. Велике діагностичне значення має ШОЕ яка відображає активність процесу, складаючи 20-40 мм/год, при загостренні 50-70 мм/год.

Частою і характерною ознакою ССД є диспротеїнемія, що виражається в гіперпротеїнемії (загальний білок >85 г/л), гіпоальбумінемії (менше 40%) і гипергамаглобулінемії.

При імуноелектрофоретичному дослідженні доволі часто підвищується рівень імуноглобулінів IGG, рідше IGA і IGM.

В половини хворих визначається ревматоїдний чинник (видозмінений імуноглобулін класу G). Антинуклеарні антитіла виявляються часто, проте їх титр, набагато нижче, ніж при СКВ. У одиничних випадках виявляються одиничні LE - клітини. Характерне підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів і практично нормальний рівень комплементу.

Такі біохімічні прояви, як підвищення рівня фібриногену, церулоплазміну, серомукоїду і інших острофазових білків, не будучи специфічним можуть на ряду з ШОЕ і з С-реактивним білком враховуватися при визначенні активності процесу.

**Для діагностики ССД застосовуються критерії розроблені Н.Г.Гусевим.**

Діагностичні ознаки системної склеродермії

ОСНОВНІ	ДОДАТКОВІ
<b>Периферичні</b>	<b>Периферичні:</b>
склеродермічне ураження шкіри	гіперпігментація шкіри
синдром Рейно	телеангіоектазії
суглобово-м'язовий синдром	трофічні порушення
остеоліз	поліартралгії, поліміалгії, поліміозит
	кальциноз

**Вісцеральні:**

базальний пневмофіброз  
великовогнищевий кардіосклероз  
поразка травного тракту  
гостра склеродермична нефропатія

**Вісцеральні**

лімфаденопатія  
полісерозит  
хронічна нефропатія  
поліневрит, поразка ЦНС

**Лабораторні:**

специфічні антинуклеарні антитіла

**Загальні**

втрата маси тіла,  
лихоманка  
збільшення СОЕ, гіпер- протеїнемія,  
гіпер  $\gamma$ - глобулінемія, антитіла до ДНК,  
ревматоїдний чинник

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ повинен проводитися в першу чергу з групою склеродермічних хвороб, до яких відносяться:

■ Обмежена склеродермія, що зустрічається відносно часто в дерматологічній практиці. Клінічна картина, як правило обмежена лише шкірними проявами, синдром Рейно і поразка внутрішніх органів відсутній. Хоча системність при цій формі відсутня, в осередках ураження шкіри можливе утворення контрактур, суглобової і м'язової патології. Лабораторні зрушення часто відсутні, але у деяких хворих виявляються антинуклеарні антитіла, гіпергамаглобулінемія, підвищення вмісту імунних комплексів, що свідчить про наявність імунного компонента. Прогноз в цілому сприятливий, проте, в окремих випадках зустрічаються важкі форми. Деякими клініцистами вогнищева склеродермія вважається дебютом системного ураження

■ Дифузний еозинофільний фасціїт (ДЕФ), характеризується локалізацією склеродермоподібних змін в області передплечій і гомілок при підлягаючих зберіганню дистальних відділів кінцівок: шкіри шиї і обличчя.

Для даного захворювання характерна гіпереозинофілія і патологічні зміни у фасціях, які визначаються при морфологічних дослідженнях. Відмінності від ССД полягають так само у відсутності синдрому Рейно і край рідким розвитком вісцеральної патології. ДЕФ виникає як правило після надмірного або надзвичайного навантаження і переважно у чоловіків.

■ Склеродема Бушке - відносно доброякісне захворювання, що характеризується швидким розвитком набряково-індуративних змін шкіри і належних тканин переважно в області шиї і обличчя. Захворювання часто починається з катаральних явищ, на відміну від ССД швидко розвивається ущільнення в області шиї і обличчя, які поширюються на плечовий пояс, верхні відділи тулуба, інколи захоплюючи живіт, при цьому дистальні відділи кінцівок не змінені. Другою істотною відмінністю є локалізація процесу в глибоких шарах дерми, у зв'язку з чим шкіра зберігає звичайне забарвлення, відсутня атрофія, навпроти щільність тканин більш виражена, ніж при ССД. Синдром Рейно відсутній, вісцеральних уражень немає. Лабораторні ознаки активності як правило відсутні, інколи збільшується ШОЕ

■ Серед псевдосклеродермічних станів особливе місце займає паранеопластичний синдром. Для якого характерні розвиток контрактур, фіброзитів, артралгій, індуративних змін в області передпліч і гомілок, без синдрому Рейно і серозитів. Разом з атипізмом склеродермічних ознак зазвичай виявляються і наростають симптоми пухлини.

ЛІКУВАННЯ. Складний патогенез захворювання диктує необхідність призначення комплексної терапії. Основою лікування ССД є поєднання препаратів що відносяться до наступних груп:

1. Препарати антифіброзної дії (D -пеніциламід, діцинон, колхіцин, лідаза).
2. Судинні препарати: вазоділятатори, дезагреганти, ангиопротектори (блокатори повільних кальцієвих каналів - ніфедіпін, антиагреганти та препарати які поліпшують мікроциркуляцію - трентал, курантіл,

тіклопедін, реополіглюкін, інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту).

1. Протизапальні і імуносупресивні засоби (кортикостероїди, цитостатики), амінохінолінового ряду препарати.
2. Екстракорпоральні методи лікування (плазмаферез, гемосорбція).
3. Локальна терапія (дімексид, гіалуронідаза).

Основою терапії є трикомпонентна схема, що включає препарати перших трьох груп.

Одне з провідних місць в лікуванні ССД займає D-пеніциламін, що робить вплив на надлишкове колагеноутворення. Препарат інгібує внутрішні- і міжмолекулярні зв'язки колагену, накопичується в шкірі і пригнічуючи його синтез і дозрівання - запобігає фіброзоутворенню.

D-пеніциламін зменшує згинальні контрактури, щільність шкіри, прояви синдрому Рейно, покращує трофіку, декілька зменшує інтенсивність вісцерального фіброзу. Призначається в дозах від 150 до 300 міліграм в день на протязі 2-х тижнів, потім кожні два тижні рекомендується підвищувати дозу на 300 міліграмів до максимальної (1800 міліграм). Такою дозою користуються біля 2-х місяців, а потім повільно знижують до тієї, що підтримує клінічний ефект - 300-600 міліграмів на добу, впродовж декількох років. Ефекту від терапії, що проводиться, слід чекати не раніше, чим через два місяці від початку лікування.

Побічні дії: алергічний висип, сечовий синдром, диспепсія лейко- і тромбоцитопенія, кровотечі, міастенія, випадіння волосся. Протипоказання: порушення функції печінки, нирок, лейкопенія.

D-пеніциламін використовується як основний засіб базисної терапії і дозволяє зупинити прогрес хвороби і поліпшити прогноз, затримуючі розвиток шкірно-м'язових контрактур.

Вітчизняний препарат - унітіол, по механізму дії, нагадує D-пеніциламін, проте менш ефективний і застосовується при відносно легкому перебігу захворювання.

Іншим лікарським засобом що надає пригнічующу дію на колагеноутворення, є колхіцин. Лікування починають з невеликої дози - 0,5 мг/добу і поступово підвищують до дози, яка не викликає шлунково-кишковий розладів.

Принципово важно вже на початку захворювання впливати на систему мікроциркуляції і синдром Рейно. Препаратом вибору є ніфедіпіни короткої дії (коринфар, фінегідін), який надає вражаючий ефект не лише при синдромі Рейно, але навіть при серйозних трофічних змінах і у випадках початкової гангрени пальців. Корінфар в дозі 30-80 міліграм в добу виразно покращує кровообіг в шкірних судинах і зменшує кількість нападів синдрому Рейно.

- Дезагреганти показані при підвищеній агрегаційної активності тромбоцитів і розвитку сладж-синдрома.
- Антикоагулянти (гепарин і ін.) призначають при схильності до гіперкоагуляції і розвитку ДВС-синдрому.
- Гіпотензивні препарати ( інгібітори АПФ) застосовуються при підозрі на розвиток злорякисного гіпертензивного кризу.

Широкого поширення набули препарати типа пролонгованих судино-розширювальних засобів - депо-падутин, продектін, андекалін, нікотинова кислота, лікування якими проводять 20-30 денними курсами 2 рази на рік в осінньо-весняному періоді.

**3.** Протизапальна терапія показана у зв'язку з розвитком на ранніх стадіях ССД -неспецифічного запалення, доцільність вживання кортикостероїдів до цих пір залишається дискутабельною. Дані препарати показані при високій і помірній активності процесу в суглобах, що виявляється скутістю і синовітом, помірною лихоманкою, інтерстиціальною пневмонією, гломерулонефритом, прискореною ШОЕ, а так само поєднання ССД з іншими захворюваннями сполучної тканини (перехресний синдром). Призначаються звичайні дози преднізолону - 20-30 мг/на добу, до досягнення



терапевтичного ефекту, а потім повільно знижують дозу до тієї, що підтримує клінічний ефект - 5-10 мг/добу. При розвитку проявів поліміозиту початкова доза кортикостероїдів має бути близько 40-60 міліграма. Хорошою вважається комбінація преднізолону і D-пеніциламіну.

Нестероїдні протизапальні препарати застосовуються практично завжди, особливо за наявності больового синдрому різної локалізації і при непереносимості гормональних препаратів. Проте слід пам'ятати про що часто зустрічається у хворих ССД рефлюкс-езофагіти і поразки слизової оболонки шлунково-кишкового тракту ( ульцирогена дія), що декілька обмежує вживання даної групи.

Імунодепресанти призначаються при прогресуванні захворювання і за відсутності ефекту або поганої переносимості терапії, що проводиться. Використовуються: азатіопрін або циклофосфамід по 100-200 мг/добу, хлорбутін по 8-15 мг/добу, інколи метотрексат по 7,5-10 міліграм на тиждень.

При помірно вираженій активності призначаються амінохінолінового ряду препарати (делагіл 0,25 г/на добу або плаквеніл 0,2-0,4 г /на добу), призначаються тривало - роками.

4. Комплексне лікування доцільно доповнювати місцевою терапією, зокрема дімексид надає анальгетичну, протизапальну дію, він проникає через біологічні мембрани, у тому числі і шкіру і гальмує проліферацію фібробластів, призначається у вигляді місцевих аплікацій 50% р-ру на уражену шкіру на 15-30 хвилин № 20-30 сеансів. Часто дімексидом користуються як універсальним трансдермальним провідником таких вазоактивних препаратів, як нікотинова кислота, продектін, курантіл.

Традиційним напрямом лікування ССД, є ферментотерапія. Найчастіше застосовують лідазу і гіалуронідазу з метою зменшення проникності капілярів, тканинного набряку і так далі. Препарати призначаються у вигляді підшкірних ін'єкцій по 64-128 одиниць ІЕ (на курс 12-14 ін'єкцій, через кожних 3-4 місяці) або фізіотерапевтичними методами -

електрофорез. Висока активність процесу є протипоказанням для призначення ферментативних препаратів.

У клініці ССД доволі часто основним симптомом є поразка шлунково-кишкового тракту, у зв'язку з цим такі хворі повинні приймати антацидні, кислото-знижуючі і обволакуючі засоби ( альмагель, фосфалюгель, інгібітори протонної помпи), а також препарати нормалізуючі моторику кишечника (церукал, мотіліум).

#### ***V. Перелік контрольних питань.***

1. Особливості патогенезу захворювання.
2. Дебют хвороби
3. Характерні шкірні прояви.
4. Синдром Рейно і його характеристика.
5. CREST – синдром.
6. Характер поразки опорно-рухового апарату.
7. Ураження нирок.
8. Поразка ШКТ і його місця в діагностиці захворювання.
9. Поразка дихальної системи.
10. Ендокринні порушення .
11. Лабораторна і інструментальна діагностика.
12. Тактика лікування.

#### ***VI. Зразки тестових завдань***

1. Яке ураження шкіри характерне для склеродермії?
  1. Щільний набряк.
  2. Кільцеподібна еритема.
  3. Вузлувата еритема.
  4. Еритема на обличчі у вигляді «метелика».
  5. Гіперкератоз шкіри.
2. Який характерний вигляд має обличчя пацієнта з склеродермією?

1. Амімічне, маскоподібне.
2. Місяцеподібне.
3. Страждальне.
4. Біде з акроціанозом губ, кінчика носа і рум'янцем на щоках.
5. Жовтянична шкіра.

3. Як виглядають кисті верхніх кінцівок хворого склеродермією?

1. Павукові пальці.
2. Ульнарная девіація кистей.
3. Пальці за типом барабанних паличок.
4. Деформації пальців за типом «шиї лебедя».
5. Деформації за типом «бутаньєрки».

4. За яким типом вражаються суглоби при склеродермії?

1. За типом ревматоїдного артрити.
2. За типом ревматичного поліартрити.
3. За типом остеоартрозу.
4. За типом нападу подагричного артрити.
5. За типом реактивного артрити.

5. Яка з ознак не входить в CREST -синдром?

1. Тендовагініти.
2. Склеродактилія.
3. Езофагіт.
4. Синдром Рейно.
5. Судинні зірочки.

6. Яка з ознак входить в CREST -синдром?

1. Тендовагініт.
2. Базальний пневмосклероз.
3. Гастродуоденіт.
4. Синдром Рейно.
5. Вузлувата еритема.

7. Яка з ознак не входить в CREST -синдром?

1. Телеангіоектазії.
2. Склеродактилія.
3. Екзофтальм.
4. Синдром Рейно.
5. Судинні зірочки.

8. Якому захворюванню характерна найбільш родинна спадковість?

1. СЧВ.
2. Склеродермія.
3. Дерматоміозит.
4. Вузликовий поліартеріїт.
5. Остеоартроз.

9. Які поразки міокарду спостерігаються при склеродермії?

1. За типом кардіосклерозу.
2. За типом некрозу.
3. За типом дистрофії міокарду.
4. За типом міокардиту.
5. За типом ішемії міокарду.

10. Яка стадія ураження шкіри не спостерігається при склеродермії?

1. Щільного набряку.
2. Індурації.
3. Атрофії.
4. Кальцинозу.

11. Якого генезу згинальні контрактури при склеродермії?

1. шкірно-м'язові.
2. Вивіхи суглобів.
3. Дегенеративні поразки хряща.
4. Узурації суглобових поверхонь.
5. Суглобовій «миші».

12. Що не характерно при ураженні нирок при склеродермії?

1. Амілоїдоз нирок.

2. Нефротичний синдром.
3. Гіпертензія ниркова.
4. ХПН.
5. Протеїнурія.

13. Який з препаратів не використовується при лікуванні склеродермії?

1. Д-пеніциламін.
2. Колхіцин.
3. Преднізолон.
4. Лідаза.
5. Алопуринол.

14. Яку групу препаратів не використовують при лікуванні синдрому Рейно у хворих склеродермією?

1. Блокатори бета-адренорецептрів.
2. Блокатори повільних кальцієвих каналів.
3. Антиагреганти.
4. Антикоагулянти.
5. Інгібітори АПФ.

15. Який з препаратів відноситься до антифіброзуючих засобів?

1. Колхіцин.
2. Етацизин.
3. Антуран.
4. Етамід.
5. Новокаїнамід.

16. Який препарат не використовується для лікування рефлюкс-езофагіта при склеродермії?

1. Мілоксікам.
2. Гавіскон.
3. Омепразол.
4. Мотіліум.
5. Фамотідін.

17. Яка поразка легенів при склеродермії?

1. Базальний і дифузний пневмофіброз.
2. Пневмонія.
3. Обструктивна поразка бронхів.
4. Пневмоніт.
5. Плеврит ексудативний.

18. Які найчастіше дози преднізолону призначають хворим на склеродермію?

1. 20 -30 мг/ добу.
2. 30 -60 міліграми/добу.
3. 60 -100 міліграми/добу.
4. Більше 100 міліграм/добу.
5. Пульс - терапію.

## ***VII. Література.***

### Основна:

1. Внутрішня медицина: ревматологія навчальний посібник -/-В.Є. Кондратюк, М.Б. Джус, - К.-ВСВ «Медицина»,-2017.-272с.
2. Національний підручник /за ред. В.Н. Коваленка, Н.М. Шути/-К.-МОРІОН,2013.-671с.
3. Ганджа І. М., Коваленко В. М., Лисенко Г. І. та ін. Ревматологія. – К.: Здоров'я, 1996.
4. Клиническая ревматология (руководство для практических врачей)/ Под ред. В. И. Мазурова. – СПб.: ООО Изд-во “Фолиант”, 2001.
5. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Руководство. М. Медицина, 2005.

### Додаткова література

6. Беневоленская Л. О., Бржезовский М. М. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 1988.

7. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения / Под ред. В. М. Коваленко и Н. М. Шубы. – К.: ООО “Катран групп”, 2002.

## **Тема: ДЕРМАТОМІОЗИТ (ХВОРОБА ВАГНЕРА) І ПОЛІМІОЗИТ.**

*Кількість навчальних годин – 3.*

### ***I. Актуальність теми.***

Дерматоміозит (ДМ) як захворювання вперше розпізнав E.Wagner, а описаний він був у 1891 р. H.Unverricht. ПМ як нозологічна одиниця з'явився на 75 років пізніше, коли Walton і Adams опублікували монографію.

За даними В.А. Насонової, в рік на 1 млн. жителів зустрічається 2-10 нових випадків захворювання, що підтверджують і інші автори. Захворюваність і смертність залишаються високими без відповідного лікування. Поліміозит є найменш частою з усіх форм і дуже рідкісним як самостійна нозологічна одиниця.

### ***II. Навчальні цілі заняття.***

*Мати уявлення ( $\alpha$ -I):*

- поглибити знання студентів по питаннях особливостей клініки,
- діагностики,
- диференціальної діагностики,
- лікування,
- профілактики при дерматоміозиті і поліміозиті.

*Знати ( $\alpha$ -II):*

- Етіологію і патогенез дерматоміозиту і поліміозиту;
- Механізми виникнення різних форм захворювання;
- Клінічні прояви дерматоміозиту і поліміозиту;
- Сучасну класифікацію дерматоміозиту і поліміозиту;
- Діагностичні можливості загальноклінічних, біохімічних, рентгенологічних, електрокардіографічних, ехокардіографічних методів дослідження;
- Прогноз захворювання;



- Немедикаментозні методи лікування та профілактики дерматоміозиту і поліміозиту (фізіотерапевтичні, фітотерапевтичні, іглорефлексотерапія, психотерапія та ін);
- Особливості лікувального харчування при дерматоміозиті і поліміозиті;
- Клінічну фармакологію седативних препаратів, спазмолітиків, серцевих та інших груп препаратів, які застосовуються при лікуванні дерматоміозиту і поліміозиту;
- Показання та протипоказання, а також порядок направлення на санаторно-курортне лікування хворих дерматоміозитом і поліміозитом.

*Вміти:*

- Зібрати скарги хворого, анамнез захворювання.
- Визначити клінічний варіант перебігу дерматоміозиту і поліміозиту.
- Скласти схему диференційного діагнозу із захворюваннями ревматичного кола; неврологічною патологією, що супроводжується міопатичними синдромами (міастенія, синдром Лемберт-Ітона, м'язова дистрофія Дюшенна, Беккера); ендокринною патологією (гіпертиреоз, гіпопаратиреоз, гіперальдостеронізм); інфекційним міозитом (вірусним, бактеріальним, паразитарним); лікарськими міопатіями (можуть бути обумовлені застосуванням гіполіпідемічних засобів, колхіцину, ГК, етанолу, делагила, зидовудину); електролітними порушеннями ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^{+}$ ).
- Обґрунтувати та сформулювати клінічний діагноз згідно сучасної класифікації.
- Призначити диференційоване лікування дерматоміозиту і поліміозиту в залежності від варіантів перебігу захворювання та наявності супутніх захворювань, виписати рецепти.
- Визначити тактику дільничного лікаря поліклініки на різних етапах спостереження за хворими дерматоміозитом і поліміозитом.

- Визначити тактику вирішення питань медико-соціальної експертизи, працевлаштування, профілактики.
- Огляд хворого.
- Дослідження пульсу.
- Пальпація перикардіальної ділянки.
- Вимірювання артеріального тиску.
- Перкусія та аускультация серця.
- Складання плану обстеження хворих.
- Інтерпретація даних додаткових методів дослідження.
- Формулювання обґрунтованого клінічного діагнозу.
- Призначення індивідуального комплексного лікування хворому дерматоміозитом і поліміозитом.

### ***III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі):***

Деонтологічні аспекти при роботі лікаря з хворим дерматоміозитом і поліміозитом. Психологічні проблеми у хворих дерматоміозитом і поліміозитом, а також роль лікаря в їх психотерапевтичній корекції. Правові аспекти і питання професійної відповідальності лікаря у визначенні тактики лікування, а також тимчасової і стійкої втрати працездатності пацієнта.

### ***IV. Зміст теми заняття.***

#### **ВИЗНАЧЕННЯ І ЕПІДЕМІОЛОГІЯ.**

**Дерматоміозит (ДМ)** - дифузне прогресуюче запальне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням поперечно-смугастої і гладкої мускулатури з порушенням рухової функції, шкіри у вигляді еритеми і набряку, з частим ураженням внутрішніх органів.

У 30% хворих ураження шкіри відсутня, в цьому випадку захворювання називається поліміозитом (ПМ).

Так як етіологія ДМ і ПМ невідома, обидва ці захворювання об'єднані в групу ідіопатичних запальних міопатій. Крім ДМ і ПМ, у цю групу включені також й інші міопатії. Поряд з ідіопатичними запальними міопатіями існують і вторинні міопатії, викликані певними (відомими) причинами.

Захворюваність - 0,2-0,8 на 100 000 населення. Частота міозиту з «включеннями» в популяції хворих коливається від 15% до 28%. Захворювання розвивається у хворих похилого віку (середній вік 61 рік), частіше у чоловіків, ніж у жінок (співвідношення 2:1). ДМ (рідше ПМ), асоціюються з пухлинами, складають приблизно 20% від усіх випадків запальних міопатій. Пухлини можуть розвиватися до появи ознак міозиту, одночасно з ними або після їх появи. Частота злоякісних новоутворень при ДМ / ПМ в 12 разів вище, ніж у популяції. На тлі злоякісних новоутворень частіше розвивається ДМ, ніж ПМ. ДМ підвищує ймовірність наявності злоякісної пухлини в 6 разів, ПМ - в 2 рази (підвищений ризик раку яєчника, молочних залоз, легенів, шлунка, кишківника, порожнини носа і горла, підшлункової залози, сечового-го міхура і неходжкінських лімфом). Співвідношення чоловіків і жінок 1:1. Переважний вік розвитку захворювання: визначають два піки захворюваності - у віці 5-15 і 40-60 років.

### **ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ**

Етіологія ідіопатичного ДМ / ПМ невідома. Передбачається роль вірусної інфекції та генетичних факторів. Найбільшу увагу приділяють пікарновірусам, Коксакі-вірусам. Хронічна вірусна інфекція персистує в м'язах і викликає вторинну імунну відповідь з розвитком ПМ. Має значення також антигенна мімікрія (схожість антигенної структури вірусів і м'язів), обумовлює появу перехресних антител (аутоантитіл) до м'язів з наступним утворенням імунних комплексів.

Генетичні чинники також грають велику роль в розвитку захворювання. Імуногенетичними маркером ДМ / ПМ є певні HLA антигени. При ДМ у дітей і дорослих найбільш часто зустрічається поєднання HLA B8 і DR3, а при ПМ, асоційоване з дифузними хворобами сполучної тканини, поєднання HLA B14 і B40. Носійство певних HLA-антигенів поєднується з продукцією певних міозит-специфічних антитіл.

Генетичні чинники, безсумнівно, грають роль в розвитку ДМ, подібно їх участі в генезі інших системних захворювань сполучної тканини, тобто в

рамках мультифакторіальної теорії наслідування. При цьому передбачається наявність схильності до захворювання, що реалізується лише в комплексі з різними екзо і ендогенними факторами (середовищні, інфекційними, імунними, ендокринними і ін.). Для ДМ такими ініціюючими факторами можуть виявитися, наприклад, Коксакі 2 і інші групи вірусів у взаємодії з викликаними ними або існуючими імунними (аутоімунними) зрушеннями.

Хоча молекулярна основа предетермінованості до хвороби не встановлена, є ряд непрямих доказів на користь участі генетичних чинників у її розвитку. Це - наявність, хоча і рідко, сімейних випадків дерматоміозиту, в тому числі у близнюків, виявлення інших ревматичних захворювань у родичів хворих на ДМ (в кожній сьомій сім'ї, різних алергічних і аутоімунних син-дромів, лабораторних зрушень - підвищення рівня імуноглобулінів, антинуклеарних антитіл, РФ в сім'ях хворих на ДМ).

Спеціальних иммуногенетических досліджень з вивченням взаємозв'язку антигенів гістосумісності (HLA) з ДМ на сьогоднішній день проведено небагато. Проте слід зазначити виявлену асоціацію ДМ (ПМ) з В8-, В14- і DR3-антигенами в європейській популяції і асоціацію з В7 і DRW-6 у негрів. Трохи пізніше F. C. Arnett і співавт. відзначили асоціацію між анти Jo-1 (характерні для ДМ антитіл) і HLA-DR3. Всі анти Jo-1-позитивні хворі на ДМ були також DR3- або DRW-6 позитивні. Відзначено негативний зв'язок з антигеном HLA-DRW-4, який властивий хворим серопозитивним РА. Зв'язок з антигеном В8 добре відомий для різних імунних (аутоімунних) станів і підтверджує участь імунних факторів у розвитку ДМ. Можливо, саме наявність певних гаплотипів пояснює особливості клінічних форм ДМ, поєднань з іншими захворюваннями сполучної тканини (наприклад, більш частого зі склеродермією і рідкісного з РА), вираженість імунного компонента і т. п. Асоціація з HLA-B8 і DR3 найбільш виражена при ювенільному ДМ і розглядається на сьогоднішній день як генетичний маркер захворювань. Сприяючими або *тригерними (пусковими) факторами* розвитку хвороби є: загострення осередкової інфекції, фізичні та психічні травми,

переохолодження, перегрівання, гіперінсоляція, вакцинація, медикаментозна алергія.

Основним *патогенетичним фактором* ДМ / ПМ є аутоімунний механізм, поява аутоантитіл, направлених проти цитоплазматичних білків і рибонуклеїнових кислот, що входять до складу м'язової тканини. Розвитку аутоімунних механізмів сприяють дисбаланс у співвідношенні Т-і В-лімфоцитів і зниження Т-супресорної функції.

Специфічні для ідіопатичного ДМ / ПМ антитіла поділяються на 4 групи:

- **I група** - антитіла до аміноацилсінтетазам тРНК, в т.ч. анти-Jo-1 (аміноацилсінтетази каталізують зв'язування окремих амінокислот з відповідною тРНК);
- **II група** - антитіла, що реагують з частками сигнального розпізнавання (ці частинки забезпечують перенесення синтезованих білкових молекул до ендоплазматичного ретикулуму);
- **III група** - антитіла до Mi-2 (білково-ядерний комплекс з невідомою функцією);
- **IV група** - антитіла, які зв'язуються з фактором іа (забезпечує перенесення аміноацил-тРНК до рибосоми та цитоплазматичним субстанціям з невідомою функцією).

Названі міозит-специфічні антитіла зустрічаються у 40-50% хворих при ДМ / ПМ. Анти-Mi-2 більш характерні для ДМ, анти-Jo-1 - для ПМ. Досить часто при цих захворюваннях виявляються і неспецифічні антитіла (до міозину, тиреоглобуліну, ендотеліальних клітин, РФ та ін).

Міозит-специфічні антитіла, циркулюючі і фіксовані імунні комплекси викликають імунозапальний процес в м'язах (поперечно-смугастих і гладких). Крім того, велике патогенетичне значення має цитотоксичний ефект Т-лімфоцитів проти клітин м'язової тканини.

## ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ

Зміни з боку скелетних м'язів характеризуються поєднанням наступних гістологічних ознак: сегментарні некрози і дегенеративні зміни (зникнення поперечної смугастості, набряк, вакуолізація) м'язових волокон; явища регенерації м'язових волокон; множинні вогнищеві зони моноплеарної клітинної інфільтрації; ознаки фагоцитозу некротизованих м'язових волокон; інтерстиціальний фіброз; гіперплазія ендотелію дрібних судин, що веде до перифасцикулярної атрофії. Гістологічні зміни шкіри неспецифічні і характеризуються помірною атрофією епідермісу, гідропічною дистрофією клітин і набряком, відкладенням муцину, явищами васкуліту.

### **КЛАСИФІКАЦІЯ ДМ / ПМ.**

#### **Клінічна класифікація ДМ / ПМ:**

*Походження:*

1. Ідіопатичний (первинний).
2. Паранеопластичний (вторинний).

*Перебіг:*

1. Гостре.
2. Підгостре.
3. Хронічне.

*Періоди:*

1. Продромальний: від декількох днів до місяця.
2. Маніфестний зі шкірним, м'язовим, загальним синдромами.
3. Дистрофічний, або кахектичний, термінальний, період ускладнень.

*Ступені активності: I, II, III.*

*Фази і ступені активності:*

*I. Активна фаза:*

- III ступінь - максимальна;
- II ступінь - помірна;
- I ступінь - мінімальна.

*II. Неактивна фаза (ремісія).*

*Основні клінічні ознаки (синдроми).*

### **Класифікація запальних міопатій (Woltman, 1994):**

#### *Ідіопатичні запальні міопатії*

- Первинний ДМ
- Первинний ПМ
- Ювенільний ДМ
- Міозит, асоційований з дифузними хворобами сполучної тканини
- Міозит, пов'язаний з пухлинами
- Міозит з «включеннями»
- Міозит, асоційований з еозинофілією
- Оссифікуючий міозит
- Локалізований (вогнищевий) міозит
- Гігантоклітинний міозит

#### *Міозит інфекційної природи*

- Вірусний міозит
- Міозит при токсоплазмозі
- Міозит при трихинельозі
- Міозит при цистицеркозі

#### *Міопатії, викликані лікарськими засобами та токсинами*

### **Класифікація А. Bohan Y. Peter (1975).**

Група I. Первинний ідіопатичний ПМ.

Група II. Первинний ідіопатичний ДМ.

Група III. ДМ (або ПМ) у поєднанні з новоутворенням.

Група IV. Дитячий ДМ (або ПМ) у поєднанні з васкулітом.

Група V. ПМ (або ДМ) у поєднанні з хворобами сполучної тканини.

### **Класифікація клінічних форм хронічного поліміозиту Л.В.Догель (1973):**

- форма Вагнер-Унферріхта;
- псевдоміопатична;

- псевдоміастенична;
- міосклеротична;
- псевдоаміотрофічна;
- міалгічна форма;
- форма з синдромом Мак-Ардла.

## **Класифікація поліміозиту в залежності від виявлених антитіл**

### **Е.Л.Насонова**

- антисинтетазний синдром;
- анти-SRP-синдром;
- анти-Mi-2-синдром;
- пухлинний дерматомиозит;
- ДМ з включеннями;
- «перехресні» синдроми.

Крім класичних варіантів ДМ і ПМ, можна виділити декілька клініко-імунологічних підтипів, розвиток яких асоціюється з синтезом різних типів антитіл. Ці підтипи розрізняються не тільки по спектру клінічних проявів, а й по імуногенетичним маркерам, прогнозу, відповіді на застосування глюкокортикостероїдів.

1-й варіант з антитілами до синтетази. Синтез антитіл до аміноацил-тРНК-синтетази асоціюється з розвитком так званого антисинтетазного синдрому, для якого характерні наступні основні ознаки: гострий початок міозита, інтерстиціальне ураження легенів, симетричний поліартрит і руки «майстра», можливі лихоманка і феномен Рейно. Дебют захворювання - переважно навесні. Характерним проявом антисинтетазного синдрому є інтерстиціальне ураження легенів, що виявляється у 50-70% хворих з наявністю антитіл Jo-1 (57-100%), ніж при інших формах міозиту. Артрит, як правило, неерозивний, характеризується найбільш частим залученням в процес дрібних суглобів кистей, променевоzap'ясткових суглобів. Феномен



Рейно при антисинтетазному синдромі спостерігається в 60% випадків. Важке інтерстиціальне ураження легенів може привести до смерті хворого.

2-й варіант з антитілами до Мі-2. Цей варіант вважають прогностично сприятливим. У хворих при даному варіанті зустрічають симптоми: симптом Готтрона - фіолетове забарвлення і припухлість повік, а також симптом «шалі» - еритема на шиї і верхньої частини спини.

### **КЛІНИЧНІ ОЗНАКИ І СИМПТОМИ ЗАХВОРЮВАННЯ**

Початок захворювання може бути гострим (лихоманка до 38-39 ° С, Еритема шкіри (Рис. 1) і болі у м'язах), але частіше спостерігається поступовий, іноді непомітний початок хвороби.

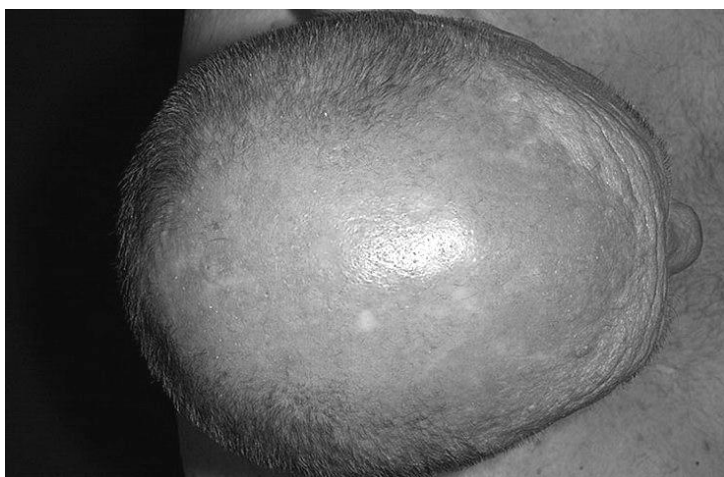


Рис. 1 Еритема шкіри при ДМ.

При цьому відзначають:

**1. Ураження м'язів** - провідна клінічна ознака захворювання.

Домінуючою ознакою ПМ (ДМ) є неухильно прогресуюча м'язова слабкість, що виражається в значному обмеженні активних рухів хворих, які не можуть самостійно встати, сісти, підняти ногу на сходинку (симптом "автобуса"), утримати який-небудь предмет в руці, зачесатися, одягнутися (симптом "сорочки"), легко падають при ходьбі. При ураженні м'язів шиї і спини хворі не можуть підняти голову від подушки або утримати її сидячи (голова падає на груди), не можуть самостійно сісти і піднятися з ліжка. Практично утруднені всі рухи, пов'язані з участю проксимальних м'язів

кінцівок (плечовий і тазовий пояс), в той час як в дистальних відділах кінцівок (в кистях і стопах) зберігаються задовільна сила і повний обсяг рухів.

Ураження м'язів глотки, гортані та стравоходу; дисфонія; утруднення ковтання; напади кашлю. У хворих на ДМ утруднене ковтання як твердої, так і рідкої їжі, яка іноді виливається через ніс. Страждають переважно верхні відділи стравоходу, м'язи м'якого піднебіння, язика; розвивається псевдобульбарна симптоматика, що імітує неврологічне захворювання. При ураженні м'язів гортані з'являються носовий відтінок голосу (дисфонія), захриплість, аж до афонії.

Ураження дистальної мускулатури (рідко) виражено менше, ніж проксимальної. У половини хворих міалгії і болючість м'язів при пальпації, а також набряк м'язів.

Ураження міжреберних м'язів і діафрагми, що веде до обмеження рухливості і зниження життєвої ємності легень, сприяє розвитку пневмонічних ускладнень - однієї з основних причин летальності при ДМ. Ураження м'язів сфінктерів веде до розладу їх діяльності. Важкість стану та інвалідизації хворих на ДМ обумовлені також нерідко подальшим розвитком сухожильно-м'язових контрактур, атрофією і кальцинозом раніше уражених груп м'язів.

М'язові атрофії розвиваються тільки у хворих, які тривало страждають на ДМ / ПМ, особливо за відсутності адекватної терапії (Рис. 2).



*Рис. 2* М'язові атрофії і ураження шкіри у хворого з ДМ.

Швидкість розвитку симптоматики залежить в основному від характеру перебігу хвороби. У гострих випадках важка м'язова слабкість може з'явитися протягом перших 2-3 тижнів, нерідко поєднується при цьому з міоглобінурією. Найчастіше симптоми ПМ розвиваються поступово - протягом 3-6 міс. (підгострий перебіг). М'язова слабкість може наростати протягом декількох років, коли мова йде про хронічний ДМ (ПМ). При цьому зберігається характерна локалізація процесу - проксимальні відділи м'язів кінцівок.

## **2. Ураження шкіри**

Характерна ознака ДМ: «геліотропний» набряк параорбітальної ділянки, еритема шкіри обличчя і в зоні «декольте», еритематозні полушени висипання над дрібними суглобами кистей (симптом Готрона (Рис.3)).



*Рис. 3.* Симптом Готрона.

Характерна ознака ДМ і ПМ: почервоніння та лущення шкіри долоней (рука механіка);

Інші прояви: гіпертрофія кутикули нігтя, навколонігтьова еритема, телеангіектазії, фотодерматит, свербіж шкіри.

## **3. Ураження суглобів**

Двохстороннє симетричне ураження частіше дрібних суглобів кистей і променевоzap'ясткових, рідше - ліктьових і колінних: іноді передують розвитку м'язової слабкості, нагадує ураження при ревматоїдному артриті,

зазвичай має тимчасовий характер, швидко регресує при призначенні глюкокортикостероїдів.

#### **4. Кальциноз**

Кальцифікати розташовані підшкірно або в сполучній тканині, навколо м'язових волокон, в зонах мікротравматизації над ліктьовими і колінними суглобами, на згинальних поверхнях пальців і сідницях, розвивається на пізніх стадіях ПМ / ДМ, частіше при ювенільному ДМ.

#### **5. Ураження легенів**

Експіраторна задишка - причинами задишки можуть бути ураження діафрагмальних м'язів, серцева недостатність, інтеркурентна легенева інфекція, токсичне ураження легенів під впливом лікарських засобів (наприклад, метотрексату).

Інтерстиціальний легеневий фіброз - повільно прогресує і в деяких хворих виявляється тільки при спецобстеженнях.

Гострий дифузний альвеоліт, який характеризується непродуктивним кашлем, і швидкопрогресуюча легенева недостатність (розвивається рідко).

**6. Ураження серця** у більшості випадків протікає безсимптомно. Іноді при спецобстеженні виявляється порушення ритму і провідності (тахікардія, аритмія) аж до повної АВ-блокади (рідко); застійна серцева недостатність розвивається рідко; можливий розвиток дилатаційної кардіоміопатії (рідко). Ураження серця розвивається частіше в активний період ДМ (ПМ) і проявляється тахікардією, помірним розширенням меж серця, приглушенням тонів, частіше в зоні верхівки, аритміями, гіпотонією. Ці ознаки свідчать про переважне ураження міокарда, що підтверджуються і спеціальними дослідженнями.

**7. Феномен Рейно:** частіше спостерігається при ДМ, антисинтетазному синдромі та хворих з перехресним синдромом ДМ / ПМ з СЗСТ. Типовий для поєднаних форм ДМ зі склеродермією. При ідіопатичному ДМ має частіше двохфазний характер з переважанням явищ акроасфіксії, зазвичай нерідко виражений і не веде до трофічних виразок і некрозів пальців, за винятком

перехресних форм з ССД, при яких може бути першою ознакою захворювання. При капіляроскопії виявляють порушення мікроциркуляції, що поєднуються як з синдромом Рейно, так і з васкулітами: розширення капілярних петель, уповільнення кровотоку і сладж-синдром, аваскулярні поля, хоча останні більш характерні для ССД. Ці зміни частіше знаходять при ДМ, ніж при ПМ. Вони не мають чіткої кореляції з вираженістю і активністю міозита, хоча і зменшуються при тривалій ремісії; частіше виявляються у хворих з синдромом Рейно, ураженнями шкіри, суглобів та легенів, при overlap-синдромі.

**8. Інші форми судинної патології:** інфаркти околонігтьового ложе, петехії, сітчасте ливедо.

**9. Ураження нирок:** спостерігається вкрай рідко і варіює від осередкового гломерулонефриту і скороминущої протеїнурії до важкого дифузного гломерулонефриту і міоглобулінуричної нирки з явищами ниркової недостатності.

**10. Ураження шлунково-кишкового тракту.** Відзначаються нерідко і проявляються прогресуючою дисфагією (внаслідок ураження м'язів ковтаючого кільця і верхнього відділу стравоходу), відсутністю апетиту, болями в животі і симптомами гастроентероколіту. Іноді дисфагія може виступати першим симптомом захворювання. При залученні в процес стравохідного сфінктера можливий розвиток рефлюкс-езофагіту. Описано випадки ДМ, при яких відзначалися шлунково-кишкові кровотечі, перфорації шлунка внаслідок васкуліту і некрозу.

**11. Неврологічні порушення.** Спостерігаються нечасто і виражаються різними змінами чутливості - гіперестезії периферичного або корінцевого характеру, парестезією, арефлексією. Можливий розвиток різко вираженого поліневриту і навіть ураження ЦНС (енцефаліт, менінгоенцефаліт) за рахунок васкуліту. Відсутність рефлексів на уражених кінцівках частіше обумовлено важкою м'язовою патологією.

**12. Ендокринні порушення.** Ендокринні порушення рідкісні. При гострому перебігу може розвинутися аменорея. Може відзначатися порушення гіпофізарно-надниркової системи.

Необхідно окремо виділити антисинтезний синдром, що частіше починається гостро з наявністю лихоманки, симетричного неерозивного артриту, інтерстиціального ураження легенів, синдрому Рейно, ураження шкіри по типу "руки механіка". Для цього синдрому характерні наявність в крові антитіл до Jo-1 і інших антисинтезних антитіл, неповна відповідь на терапію ГКС, дебют захворювання частіше в весняний період.

**ПЕРЕБІГ** захворювання хвилеподібний, прогресуючий. Поліпшення і тим більше ремісія можливі тільки при наполегливому адекватному лікуванні.

Виділяють гостру, підгостру і хронічну форми захворювання.

Гостра форма характеризується лихоманкою, катастрофічно зростаючим генералізованим ураженням поперечно-смугастої мускулатури аж до повної нерухомості, поширеними еритематозними висипаннями, прогресуючою дисфагією, дисфонією, ураженням серця та інших органів. Без лікування кортикостероїдами ці хворі, як правило, помирили протягом першого року захворювання, а іноді вже через 2-6 міс. від початку його.

Підгострий перебіг відрізняється більш повільним наростанням симптоматики ДМ, але через 1-2 роки від початку хвороби зазвичай є вже розгорнута картина ДМ (ПМ) з тяжким ураженням м'язів, почервонінням або дерматитом і вісцеритами, можлива кальцинація тканин. При підгострому перебігу захворювання частіше починається з поступово наростаючої слабкості м'язів, яка виявляється при навантаженні, рідше - з дерматиту. Пізніше спостерігається характерна клінічна картина хвороби з переважним ураженням м'язів плечового і тазового пояса, дисфагією, дисфонією, іноді - міокарда, легенів і нирок.

При хронічному перебігу хвороба зазвичай протікає циклічно, котрі тривало; переважають процеси атрофії і склерозу м'язів; можливо їх локальне ураження, включаючи дистальні відділи кінцівок. Нерідко у хворих на

хронічний ДМ розвиваються дерматит, свербіж, гіперпігментація, гіперкератоз. Вісцеральні ураження рідкісні. Прогноз цієї форми ДМ сприятливий.

### **ЛАБОРАТОРНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ДАНІ**

- Збільшення вмісту КФК у сироватці крові за рахунок МВ-фракції, ЛДГ, АСТ, АЛТ
- Альдолаза сироватки крові підвищена
- Підвищення концентрації креатиніну (менше ніж у 50% пацієнтів) у сироватці крові
- Наявність міоглобіну в сечі
- Збільшення ШЗЕ в загальному аналізі крові
- Високі титри ревматоїдного фактора (менш ніж у 50% пацієнтів) у сироватці крові
- Наявність АНАТ (більш ніж у 50% пацієнтів)
- На ЕКГ - аритмії, порушення провідності
- Електроміографія - м'язова збудливість підвищена
- Біопсія м'язів (дельтоподібного або чотириголового м'яза стегна) - признаки запалення
- Рентгенологічні зміни суглобів не характерні (у дітей можливе утворення кальцинатів у м'язих тканинах)

### **ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА**

Клінічна картина захворювання, що складається зі шкірних змін і проксимальної або дифузної м'язової слабкості, рідко зустрічається при яких-небудь інших захворюваннях, крім ДМ. Однак просто слабкість проксимальних м'язів без патологічних змін з боку шкіри може бути обумовлена багатьма захворюваннями, крім ПМ, тому в подібних випадках необхідно ретельно обстежити хворого для встановлення точного діагнозу.

Підгостра, або хронічна, прогресуюча м'язова слабкість. Цей стан може бути пов'язаний з процесом денервації, як, наприклад, при спінальній м'язовій атрофії або аміотрофічному боковому склерозі. В останньому

випадку м'язова слабкість супроводжується ураженням переднього моторного нейрона, що значно полегшує діагностику. Часто м'язові дистрофії (наприклад, Дюшенна і Беккера, м'язові дистрофії попереково-кінцівкового та плече-лопатково-лицьового типів) клінічно можуть бути дуже подібними з ПМ, однак, розвиваються повільніше, рідко виникають у віці старше 30 років, в патологічний процес зазвичай залучаються м'язи глотки та задні м'язи шиї, але лише в пізніх стадіях хвороби. Локалізуються м'язові ураження при цьому вибірково: так, на ранніх стадіях захворювання нерідко уражаються двоголові м'язи та плечегомілковий, в той час як інші м'язи, наприклад дельтовидні, залишаються інтактними. Тим не менше у деяких хворих навіть при дослідженні біоптату м'язів іноді дуже важко провести диференційну діагностику між ПМ і швидко прогресуючою м'язовою дистрофією.

В більшій мірі це відноситься до плече-лопатково-лицьової міопатії, при якій вже на ранніх стадіях захворювання виявляється виражена інтерстиціальна запальна інфільтрація. У таких сумнівних випадках можна рекомендувати спробувати провести лікування адекватними дозами кортикостероїдів. Міотонічна дистрофія зазвичай супроводжується характерними змінами з боку особи: виникають птоз, фасціальна міопатія, атрофія скроневої м'язи і хапальна міотонія. Деякі метаболічні міопатії, включаючи порушення депонування глікогену в зв'язку з недостатністю міофосфорилази, а також жирів у зв'язку з недостатком карнітин- й карнітинпальмитилтрансферази, супроводжуються м'язовими судомми при фізичному зусиллі, рабдоміолізом і м'язовою слабкістю; діагноз у таких випадках ґрунтується на біохімічних дослідженнях біоптатів м'язів. Для діагностики глікогенозу, обумовленого недостатністю кислої мальтази, також необхідна м'язова біопсія. Для підтвердження ендокринних міопатій, наприклад, пов'язаних з гіперкортикостеромою або з гіпер-/гіпотиреозом, потрібні відповідні лабораторні дослідження. Патоморфологія токсичних міопатій (наприклад, пов'язаних з амінокапроновою кислотою або еметіна)



дещо інша, відмінна від такої ПМ, і для підтвердження діагнозу доцільно ретельно вивчити анамнез з точки зору зловживання зазначеними вище речовинами. Швидко розвивається атрофія м'язів при вторинному ПМ, що виникає на тлі злякисного новоутворення, може бути наслідком розпаду білків, характерного для ракової кахексії, паранеопластичної нейропатії або м'язової атрофії II типу.

М'язова слабкість, яка виникає при швидкій стомлюваності під час фізичного навантаження. Швидка стомлюваність м'язів без зменшення її розмірів може бути обумовлена патологією нервово-м'язових з'єднань, міастенією, синдромом Ламберта - Ітона. Дослідження уражених м'язів з повторним роздратуванням відповідного нерва може виявитися корисним в діагностиці зазначених станів.

Гостро розвивається м'язова слабкість. Цей стан може бути пов'язано з гострою нейропатією, наприклад при синдромі Гійєна - Барре або при впливі якого-небудь нейротоксина. Якщо гостро розвивається м'язова слабкість супроводжується хворобливими судомами, рабдоміолізом і міоглобінурією, причиною цього можуть бути хвороби накопичення глікогену [при недостатності міофосфорілази-глікогеноз V типу (хвороба Мак-Ардла)] або жирів (при недостатності карнитинпалмитилтрансферазы) або недостатність ферменту міoadенілатдеамінази. Гострі вірусні інфекції також можуть викликати зазначений синдром. В інших випадках дослідження не дозволяє встановити етіологію ураження, і тоді це може бути дійсно пов'язане з істинним гострим аутоімунним ПМ або з поки ще не встановленим метаболічним дефектом.

Біль у м'язах при русі та болючість м'язів при пальпації. Болі в м'язах при відсутності слабкості в них зазвичай пов'язані з неврозом або істерією. Так що при диференційній діагностиці ПМ доводиться мати на увазі ряд самих різних захворювань. Так, наприклад, при ревматичній поліміалгії і ураженнях суглобів у м'язовому біоптаті не знаходять будь-яких змін або виявляють атрофію м'язових волокон II типу, а в біоптаті скроневої артерії

при ревматичній поліміалгії виявляють ознаки гігантоклітинного артеріїту. При диференційній діагностиці ПМ не слід забувати про фіброз і синдроми фиброміалгії. Пацієнти при цьому скаржаться на болі і слабкість у м'язах, на локальну або дифузну болючість м'язів при пальпації, причому іноді це буває важко відрізнити від болю в суглобах. Крім того, у деяких хворих виявляють ті чи інші ознаки нерізко вираженого «колагенового (колагено-судинного)» захворювання - прискорення ШЗЕ, антинуклеарні антітіла або ревматоїдний фактор у сироватці крові, деяке підвищення активності креатинкінази в крові. У м'язовому біоптаті може бути виявлена незначна запальна клітинна інфільтрація в інтерстиції. У випадках же, коли має місце фокальна тригерна болючість при біопсії, можна бачити запальну інфільтрацію сполучної тканини. Зазначений синдром зрідка може трансформуватися в істинний ПМ, але прогноз при цьому більш сприятливий, ніж при ПМ. Такі хворі позитивно реагують на лікування протизапальними нестероїдними препаратами але все ж більшість з них продовжує пред'являти ті чи інші скарги.

### **ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ (АРА)**

#### *Основні*

1. Характерне ураження шкіри: періорбітальний набряк і еритема (симптом «окулярів»); телеангіектазії, еритема на відкритих ділянках тіла (обличчя, шия, верхня частина грудей, кінцівки).
2. Ураження м'язів (переважно проксимальних відділів кінцівок), що виражається в м'язовій слабкості, міалгіях, набряку і пізніше - атрофії.
3. Характерна патоморфологія м'язів при біопсії (дегенерація, некроз, базофілія, запальні інфільтрати, фіброз).
4. Збільшення активності сироваткових ферментів - креатинфосфокінази, альдолази, трансаміназ на 50% і більше порівняно з нормою.
5. Характерні дані електроміографічного дослідження.

#### *Додаткові*

1. Кальциноз.
2. Дисфагія.

Діагноз дерматомиозиту достовірний:

- за наявності трьох основних критеріїв та висипу;
- при наявності 2 основних, 2 додаткових критеріїв і висипу.

Діагноз дерматомиозиту вірогідний:

- за наявності першого основного критерію;
- за наявності двох решти з основних критеріїв;
- за наявності одного основного і двох додаткових критеріїв.

Діагноз поліміозиту достовірний при наявності 4 критеріїв без висипу.

## **ЛІКУВАННЯ**

*Основні цілі фармакотерапії ПМ / ДМ*

- досягнення повної клінічної відповіді (відсутність клініко-лабораторної активності протягом, не менше ніж 6 місяців на фоні терапії) або ремісії (відсутність клініко-лабораторної активності протягом, не менше ніж 6 місяців на тлі відміни терапії) (рівень доказовості B),
- зниження ризику коморбідних інфекцій (рівень доказовості C),
- виявлення і своєчасне лікування пацієнтів з найбільшим ризиком вісцеральних ускладнень (інтерстиціального ураження легенів).

Підтримано рекомендаціями APP

Підтримано рекомендаціями International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS)

*Коментарі:* Оцінка ефективності терапії повинна ґрунтуватися на клінічних (стандартизовані індекси мануального м'язового тестування (ММТ), лабораторних показниках (динаміка рівня «м'язових» ферментів: КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ), а також даних інструментального дослідження (голчаста електроміографія). У випадку наявності інтерстиціального ураження легенів - проведення КТ грудної клітки і функціональних легеневих тестів в динаміці.

*Загальні рекомендації*

1. Лікування пацієнтів з ПМ / ДМ повинно проводитися лікарями-ревматологами.

2. У разі наявності інтерстиціального ураження легенів з синдромом фіброзуючого альвеоліту за типом Хамман-Річа при антисинтетазному синдромі - із залученням пульмонологів і ґрунтуватися на тісній взаємодії лікаря і пацієнта (рівень доказовості В).

3. Слід рекомендувати пацієнтам уникати факторів, які можуть спровокувати загострення хвороби: відмовитися від перебування на сонці, від куріння, від контактів з інфекційними хворими, уникати фізичних і психо-емоційних перевантажень.

4. Слід рекомендувати пацієнтам виключити фактори, що підвищують ризик розвитку побічних ефектів на тлі терапії ГК: не вживати солодкі продукти, включаючи мед і солодкі фрукти, виключення гострої їжі, прийом гастропротекторів з метою запобігання виразкових ускладнень (рівень доказовості С).

5. Всі пацієнти потребують активної профілактики та лікуванні глюкокортикоїдного остеопорозу. Підбір антиостеопоретичної терапії залежить від результатів денситометричного дослідження та оцінки додаткових факторів ризику остеопорозу (менопауза, ендокринні захворювання). В залежності від вихідних даних мінеральної щільності кісткової тканини призначаються препарати кальцію в поєднанні з вітаміном Д, або ці ж препарати в поєднанні з бісфосфанатами.

6. У пацієнтів з ПМ / ДМ слід уникати внутрішньом'язових ін'єкцій, проведення яких, зачіпаючи м'язову тканину, може сприяти як формуванню постін'єкційних кальцинатів, так бути причиною хибнопозитивних результатів долідження рівня креатинфосфокінази (КФК).

Підтримано рекомендаціями APP і IMACS.

N.B. Основне місце в лікуванні ПМ / ДМ займають глюкокортикоїди (ГК) і імуносупресивні препарати.

Провідна роль у лікуванні ПМ / ДМ відводиться ГК.

*Основні принципи лікування ГК:*

- Ранній початок терапії (протягом перших 3-х місяців від початку симптомів) асоціюється зі сприятливим прогнозом.
- Адекватна ініціальна доза: в залежності від тяжкості захворювання початкова доза коливається від 1 до 2 мг / кг / добу.
- Щоденний прийом ГК.
- Добову дозу ГК на початку лікування слід ділити на 3 прийоми (оцінюючи її переносимість), однак протягом першої половини дня; потім перевести пацієнта на прийом повної дози ГК у ранкові години.

*Коментарі:* - у разі «поганої» переносимості одномоментного прийому повної дози ГК (наприклад, різке підвищення артеріального тиску) можливо її поділ на кілька прийомів, які повинні проводитися, в середньому, до 12 години дня.

- Оцінка ефективності терапії проводиться через 2-4 тижні від початку терапії ГК. Позитивний ефект терапії розцінюється в тому випадку, якщо розпочалося зниження рівня КФК, АСТ, АЛТ, зменшення інтенсивності шкірних проявів, зростає м'язова сила.
- У випадку відсутності позитивної динаміки - збільшити дозу ГК до 1,5 мг / кг / добу.

*Примітка:* при ПМ / ДМ позитивна динаміка: наростання і відновлення м'язової сили, нормалізація лабораторних показників розвивається повільніше, ніж при інших ревматичних захворюваннях.

*Коментарі:* відсутність позитивної динаміки протягом 4 тижнів вимагає повторення проведення диференціального діагнозу з фенотипічно схожими нозологіями, що включають в клінічній картині міопатичний синдром, в т.ч., перегляд морфологічного матеріалу.

- Тривалість ініціальної дози ГК складає, в середньому, 2,5-3 місяці.
- Зниження дози ГК починається при нормалізації рівня КФК в сироватці крові, зникнення спонтанної активності при і-ЕМГ, збільшення обсягу рухів і проводиться під суворим клініко-лабораторним контролем. Доза ГК поступово знижується по  $\frac{1}{4}$  дози від вихідної на місяць, в середньому, по  $\frac{1}{2}$  -

¼ таблетки в 5-7-10 днів до досягнення підтримуючого рівня. Темп зниження залежить від вихідної дози ГК і ступеня активності хвороби. Чим нижче доза ГК, тим повільніше її зниження.

- Підтримуюча доза ГК індивідуальна: 5-10, рідше 15 мг / добу і залежить від клініко-імунологічного підтипу хвороби, віку хворого. При ювенільному ДМ відомі випадки клініко-лабораторної ремісії на тлі тривалої відміни терапії. Повна відміна ГК у дорослих пацієнтів, як правило, веде до загострення хвороби, навіть, якщо вони кілька років перебували у стані повного клінічного відповіді.

Підтримано рекомендаціями APP і IMACS

N.B. Пульс-терапія ГК у дорослих пацієнтів не є основоположними при ПМ / ДМ і не є приводом для застосування менших (неадекватних) доз ГК призначаються всередину, як в гострий період хвороби, так і при її загостренні.

*Потенційні показання до підключення імуносупресивної терапії:*

- Належність хворих до клініко-імунологічним підтипів ПМ / ДМ, особливістю яких є свідомо «погана відповідь» на терапію ГК,
- Виразково-некротичний васкуліт,
- Загострення захворювання при зниженні дози ГК,
- Розвиток стероїдрезистентності у хворих, що раніше отримували малі дози ГК,
- Нефективність ГК протягом 3-х місяців,
- Тяжкі побічні ефекти ГК, які лімітують призначення адекватної дози ГК (неконтрольовані цукровий діабет або артеріальна гіпертензія, гостра виразка шлунка, множинні остеопоретичні переломи)

Підтримано рекомендаціями APP і IMACS (Рівень доказовості А / В)

Рекомендації щодо застосування імуносупресивних і біологічних препаратів згруповані нижче відповідно до найбільш важких синдромів за органами і системами з урахуванням міжнародного досвіду та відповідно до версії APP і IMACS

*Інтерстиціальне ураження легенів з синдромом фіброзуючого альвеоліту при антисинтеазному синдромі*

1. Найбільш важким і недостатньо контрольованим монотерапією ГК при ПМ / ДМ синдромом є антисинтеазний синдром, що маркується виявленням міозит-специфічних антисинтеазних антитіл (анти Jo-1, анти PL-7, анти PL-12 та ін) в сироватці крові. Поганий прогноз визначається залученням до патологічного процесу легеневої тканини з розвитком фіброзуючого альвеоліту.

2. Обсяг терапії і вибір препарату (у поєднанні з ГК) визначається тяжкістю інтерстиціального ураження легенів (за даними КТ і функціональних легневих тестів - форсованої життєвої ємності легенів (ЖЄЛ), дифузійної здатності легенів і з урахуванням анамнезу (раніше застосовувалися імуносупресивні препарати).

3. Основне місце в лікуванні інтерстиціального ураження легенів займає циклофосфамід, що призначається внутрішньовенно в дозі 500 мг/м<sup>2</sup> -750 мг/м<sup>2</sup> мг на місяць у поєднанні з ГК (рівень доказовості А).

*Коментарі:* необхідний контроль рівня гемоглобіну, числа лейкоцитів, тромбоцитів, азоту сечовини, креатиніну, концентрації сечової кислоти, активності АСТ, АЛТ, ЛДГ, вимір діурезу, питомої щільності сечі, виявлення мікрогематурії. При зменшенні числа лейкоцитів менше  $2,5 \times 10^9$  / л та / або тромбоцитів - менше  $100 \times 10^9$  / л і підвищенні концентрації АСТ, АЛТ більш ніж в 3 рази від верхньої межі норми, лікування необхідно припинити до усунення симптомів токсичності. Для профілактики геморагічного циститу (може розвинутиися протягом декількох годин або через кілька тижнів після введення) перед терапією циклофосфамідом і протягом 72 годин після його застосування рекомендований рясний питний режим (до 3-х літрів на добу). При появі перших ознак геморагічного циститу лікування припиняється (рівень доказовості В).

4. Тривалість лікування циклофосфамідом повинна бути не менше 6 місяців (рівень доказівності С)

5. Контроль ефективності терапії циклофосфамідом здійснюється по динамічній оцінці (1 раз на 6 місяців) форсованої життєвої ємності легенів, дифузійної здатності легенів (рівень доказовості А), а також даних КТ легенів.

6. При агресивному перебігу синдрому фіброзуючого альвеоліту, а також, у разі неефективності раніше застосованої терапії циклофосфамідом, доцільне застосування ритуксимабу.

7. Застосування мофетилу мікофенолату розглядається в якості терапії «другого» ряду в разі неможливості застосування циклофосфаміда або ритуксимабу.

#### *Дисфагія*

1. Порушення ковтання (дисфагія) є фактором ризику аспіраційної пневмонії, перебіг і терапія якої ускладнюється імуноскомпроментованістю пацієнтів, пов'язаної з терапією високими дозами ГК і цитостатиків.

2. Рекомендовано проведення пульс-терапії ГК (метипред 1000мг) № 3 в поєднанні з пероральним прийомом ГК в адекватній дозі.

3. Важка дисфагія є потенційним показанням для застосування внутрішньовенного імуноглобуліну.

*Коментарі:* - наявність дисфагії у хворих на ПМ / ДМ є приводом для проведення більш активного онкопошуку (рівень доказовості С).

#### *Виразково-некротичний васкуліт*

Наявність виразково-некротичного васкуліту є показанням для проведення пульс-терапії циклофосфамідом в дозі 600-800-1000 мг на місяць у поєднанні з метилпреднізолоном у дозі 500-1000мг.

#### *Шкірний синдром*

Шкірний синдром при ДМ в поєднанні з проксимальною м'язовою слабкістю відображає активність хвороби і, як правило, контролюється ГК в адекватних дозах в гострій період хвороби. При резистентному шкірному синдромі, що зберігається на тлі відновлення м'язової сили, рекомендовано



застосування антималярійних препаратів (гідроксихлорохін по 200-400 мг / добу), топічних стероїдів.

*Коментарі:* - наявність резистентного шкірного синдрому та / або виразково-некротичного васкуліту у хворих на ПМ / ДМ є приводом для проведення більш активного онкопошуку. (Рівень доказовості С).

#### *Лихоманка або субфебрилітет*

1. Зустрічається рідко, головним чином, при антисинтезному синдромі з гострим перебігом захворювання.

2. Контролюється ГК і не вимагає додаткової терапії. (Рівень доказовості В).

*Коментарі:* - при появі субфебрилітету (або лихоманки) у пацієнтів на тлі лікування ГК у період клініко-лабораторної позитивної динаміки - виключення наявності супутньої інфекції. Необхідно враховувати атипізм течії інфекційних ускладнень на фоні імуносупресивної терапії.

#### *Ураження суглобів*

1. Наявність артриту при ПМ / ДМ може бути наявним на початку хвороби. Артрити входять до складу симптомокомплексу антисинтезного синдрому, добре контролюються ГК і не потребують додаткового лікування.

2. Згинальні контрактури, як правило, ліктьових, рідше колінних суглобів, розвиваються в гострий період ПМ / ДМ і обумовлені безпосереднім ураженням суглобів. Додаткового медикаментозного лікування не потребує. (Рівень доказовості С).

#### *Кальциноз м'яких тканин*

1. Кальциноз м'яких тканин найбільш часто присутній (і більш агресивний) при ювенільному ДМ.

2. Поява множинних кальцинатів, як правило, супроводжує гострий перебіг ПМ / ДМ. Кальцинати зберігаються на тлі зниження активності хвороби, навіть при досягненні клініко-лабораторної ремісії і найбільш вираженні при ювенільному ДМ.

3. При ювенільному ДМ, з метою зниження ризику розвитку кальцинозу і його подальшого розповсюдження застосовується пульс-терапія ГК в дозі 1-2 мг / кг / добу.
4. Хірургічне лікування малоефективне, оскільки підвищує ризик приєднання вторинної інфекції і може спровокувати появу нових кальцинатів.
5. В якості медикаментозної терапії застосовують бісфосфонати (ксидифон, фосамакс, фосаванс та ін), проте повного контролю над процесом гетеротопічного утворення кальцію не досягається.
6. Для лікування кальцинозу застосовується також динатрієва сіль етилендіамінотетрауксусної кислоти, що утворює комплексні сполуки з різними катіонами, в т.ч. з іонами  $Ca^{2+}$  і сприяє виділенню їх з сечею.
7. Є дані про ефективне запобігання прогресування кальцинозу при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну протягом 2 днів кожного місяця в поєднанні з метилпреднізолоном. (Рівень доказовості С).

*Традиційні імуносупресивні препарати, що застосовуються в лікуванні ПМ / ДМ.*

1. Метотрексат по 7,5-25 мг / тиждень всередину або внутрішньовенно (при недостатній ефективності або поганій переносимості перорального прийому препарату, особливо у високих дозах).
2. Азатіоприн по 2-3 мг / кг / добу (100-200 мг / добу)
3. Циклоспорин А (Сандімун) по 2,5-5,0 мг / кг / добу призначають пацієнтам з резистентними до ГК формами захворювання, в т.ч. при хронічному перебігу хвороби, пов'язаної з неадекватно малою ініціальною дозою ГК (рівень доказовості С).
4. Мікофенолату мофетилу. Є дані про ефективність даного препарату при інтерстиціальному ураженні легенів і резистентному шкірному синдромі. Прийом починають з дози 1000 мг / добу (в 2 прийоми), поступово титруючи дозу до 2000 мг / добу під контролем показників загального та біохімічного аналізів крові (рівень доказовості С).

Примітка. Загальні принципи лікування імуносупресивними препаратами:

- титрування дози: призначення з невеликої дози і поступове її підвищення під контролем переносимості
- контроль переносимості: оцінка рівня гемоглобіну, числа лейкоцитів, тромбоцитів, азоту сечовини, креатиніну, активності АСТ, АЛТ. При зменшенні числа лейкоцитів менше  $2,5 \times 10^9$  / л та / або тромбоцитів - менше  $100 \times 10^9$  / л і підвищенні концентрації АСТ, АЛТ більш ніж в 3 рази від верхньої межі норми, лікування необхідно припинити до усунення симптомів токсичності.
- при приєднанні інтеркурентної інфекції, в т.ч. герпетичної - тимчасова відміна імуносупресивних препаратів до зникнення її ознак.

5. Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну 2 г / кг 1 раз на місяць протягом 3 місяців є ефективним методом лікування ПМ / ДМ (особливо ювенільного ДМ), резистентного до стандартної терапії. Потенційним показанням для призначення внутрішньовенного імуноглобуліну є важка дисфагія. Недоліком є короткотривалість ефекту, що вимагає проведення повторних інфузій. (Рівень доказовості В)

Плазмаферез слід використовувати головним чином у хворих з важким, резистентним до інших методів лікування ПМ / ДМ у поєднанні з ГК і цитотоксичними препаратами.

#### *Нові напрямки терапії ПМ / ДМ. Біологічні препарати.*

В даний час активно вивчається роль і місце біологічної терапії в терапії ПМ / ДМ.

1. Застосування в терапії ПМ / ДМ інгібіторів фактора некрозу пухлини  $\alpha$  TNF- $\alpha$  не принесло бажаних результатів: оскільки він не здатний контролювати активність хвороби та збільшують ризик опортуністичних інфекцій.
2. Є дані про успішне застосування етанерцепта в якості стероїдзберігаючої терапії. (Рівень доказовості С)
3. Застосування блокаторів ко-стимуляції Т-лімфоцитів (абатацепта) у поєднанні з тіосульфатом натрію при ювенільному ДМ з виразково-некротичним васкулітом і прогресуючим кальцинозом сприяло позитивному

ефекту у вигляді наростання м'язової сили, відновлення цілісності шкірного покриву, зниження прогресування кальцинозу, що дозволило знизити підтримуючу дозу ГК. (Рівень доказовості С)

4. Особливе місце серед біологічних препаратів, на сьогоднішній день, займає використання анти В-клітинної терапії. Накопичено позитивний досвід застосування ритуксимабу у пацієнтів з важким м'язовим ураженням і при антисинтетазному синдромі, резистентному до ГК та застосовуваної раніше традиційної цитостомної терапії (Рівень доказовості В).

*Коментарі:* - Практично всі автори описують високу ефективність ритуксимабу при ПМ / ДМ. Так, на тлі терапії ритуксимабом (у поєднанні з ГК) спостерігається позитивна клініко-лабораторна динаміка (зменшення шкірного синдрому, наростання м'язової сили).

- У випадку застосування ритуксимабу при антисинтетазному синдромі, позитивний ефект спостерігався більш, ніж у 70% хворих у вигляді збільшення показників функції зовнішнього дихання та зменшення інфільтратів за даними КТ грудної клітки.
- Максимальний ефект розвивався через 12 тижнів після першої інфузії

**Ведення пацієнтів ПМ / ДМ з хронічним перебігом хвороби, пов'язаний-ним з неадекватно малою ініціальною дозою ГК.**

1. Складність ведення таких пацієнтів обумовлена розвитком післязапальної фіброзної і жирової інволюції м'язової тканини (при призначенні неадекватної ініціальної дози ГК).
2. Клінічно - зберігається проксимальна м'язова слабкість, проте показники активності хвороби (рівень КФК, дані ЕМГ, біоптата м'язової тканини) не свідчать на користь поточного запального процесу.
3. Присутність фіброзної і жирової інволюції м'язової тканини підтверджується при МРТ дослідженні проксимальних відділів кінцівок.
4. Підвищення дози ГК доцільно при наявності, хоча б мінімальних, ознак запалення м'язової тканини.

5. Хронічний перебіг хвороби, пов'язаний з неадекватно малою ініціальною дозою ГК, є потенційним показанням для підключення імуносупресивної терапії (циклоспорин А, ММФ, метотрексат, азатиоприн).

#### ***Реабілітаційні заходи***

- Проводяться в залежності від стадії захворювання
- У гостру фазу протипоказані ЛФК та фізичні навантаження, що проводяться пацієнтами «через силу»; допускаються тільки пасивні вправи
- У стадію одужання - ізометричні, а потім ізотонічні вправи
- У хронічній стадії - анаеробні вправи

**ПРОГНОЗ.** Загальна смертність серед хворих, що страждають на ДМ / ПМ, приблизно в 4 рази перевищує таку в загальній популяції. Причиною смерті зазвичай служать ускладнення з боку легенів, нирок і серця. У жінок і представників негроїдної раси прогноз, як правило, менш сприятливий. Проте відсоток п'ятирічної виживаності наближається до 75, і він вище у дорослих, ніж у дітей. Стан більшості хворих поліпшується в процесі лікування. Багато з них повертаються до самостійного життя. Деяка слабкість у проксимальних м'язах кінцівок, хоча і залишається, однак вона не носить інвалідизуючого характеру. Звичайно, рецидив захворювання може виникнути в будь-який час, тому лікування кортикостероїдами не слід припиняти занадто швидко, тим більше, що рецидиви піддаються терапії набагато важче, ніж початкові прояви захворювання. Близько 50% хворих одужують і можуть обходитися без лікування протягом 5 років після початку хвороби; у 20% хворих активне захворювання зберігається, їм необхідно продовження лікування; біля 30% хвороба переходить в неактивну стадію, і у них спостерігається лише залишкова м'язова слабкість.

*Фактори, що обтяжують прогноз:* літній вік пацієнтів, неадекватна терапія на початку хвороби, тяжкий перебіг міозиту, паранеопластичний міозит, антисинтезний синдром.

**ПРОФІЛАКТИКА** не розроблена.

**СКРИНІНГ** не проводиться.

#### ***V. Перелік контрольних питань.***

1. Дайте сучасне визначення дерматоміозиту і поліміозиту.
2. Охарактеризуйте можливі етіологічні чинники дерматоміозиту і поліміозиту.
3. Шляхи розвитку та механізми патогенезу дерматоміозиту і поліміозиту.
4. Наведіть сучасну класифікацію дерматоміозиту і поліміозиту.
5. Лікування дерматоміозиту і поліміозиту.
6. Провести диференціальну діагностику.
7. Прогноз і профілактика дерматоміозиту і поліміозиту

#### ***VI. Зразки тестових завдань***

1. Основним діагностичним критерієм дерматоміозиту є:
  - A. збільшення активності сироваткових ферментів - креатинфосфокінази, альдолази, трансаміназ;
  - B. кальциноз;
  - C. дисфагія;
  - D. міоглобулінурична нирка;
  - E. аменорея.
2. Одним з додаткових діагностичних критеріїв дерматоміозиту є:
  - A. дисфагія;
  - B. перикардит;
  - C. нефропатія;
  - D. фіброз базальних відділів легенів;
  - E. підвищена м'язова збудливість за даними електроміографії.

3. Одним з додаткових діагностичних критеріїв дерматоміозиту є:
- A. кальциноз;
  - B. плеврит;
  - C. вогнищевий гломерулонефрит;
  - D. остеоліз кінчиків пальців;
  - E. ураження м'язів (переважно проксимальних відділів кінцівок).
4. Рентгенологічні ознаки ураження суглобів при дерматоміозиті наступні:
- A. рентгенологічні зміни суглобів не характерні;
  - B. остеоліз;
  - C. зменшення товщини субхондральних пластинок;
  - D. остеосклероз;
  - E. узури.
5. У хворого дерматоміозитом в біохімічному аналізі крові завжди підвищується рівень:
- A. креатинінфосфокінази;
  - B. сечовини;
  - C. холестерина;
  - D. калія;
  - E. білірубіна.
6. Ознаки, характерні для дерматоміозиту:
- A. супраорбітальні набряки і гіперемія шкіри навколо очей, різка м'язова слабкість, висока температура;
  - B. «метелик» на обличчі, супраорбітальні набряки і гіперемія шкіри навколо очей, остеоліз нігтьових фаланг;
  - C. остеоліз нігтьових фаланг, деформація суглобів, висока температура;
  - D. «метелик» на обличчі, супраорбітальні набряки і гіперемія шкіри навколо очей;
  - E. «метелик» на обличчі, деформація суглобів, висока температура.

7. У лікуванні дерматоміозиту основне значення має:
- A. преднізолон у високих дозах;
  - B. преднізолон в середніх дозах;
  - C. антиревматичні протизапальні нестероїдні препарати;
  - D. циклофосфан;
  - E. плазмаферез.
8. Діагностичне значення при дерматоміозиті має:
- A. висока активність креатинфосфокінази;
  - B. підвищення рівня гострофазових білків;
  - C. помірний лейкоцитоз;
  - D. наявність гемолітичної анемії;
  - E. ревматоїдний фактор.
9. Ураження повік є одним з критеріїв діагностики одного з перерахованих нижче захворювань:
- A. дерматоміозита;
  - B. ревматичної поліміалгії;
  - C. системної склеродермії;
  - D. гострої ревматичної лихоманки;
  - E. системного червоного вовчака.
10. Патогномонічною ознакою дерматоміозиту є:
- A. параорбітальний набряк з "геліотропною" еритемою верхньої повіки і синдромом Готтрона (еритемою над пястно-фаланговими суглобами);
  - B. еритема на відкритих ділянках шкіри;
  - C. пойкилодермія;
  - D. алопеція;
  - E. синдром Рейно.

## ***VII. Література.***



1. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. – К.: Моріон, 2013. – 672 с.
2. Ревматические болезни : номенклатура , классификация , стандарты диагностики и лечения / под ред . В.Н. Коваленко , Н.М. Шубы . - ООО « Катран групп ». - 2008 . - 256 с .
3. Яременко О.Б. Ревматология – 2011: новые возможности для врачей, новые надежды для пациентов // Здоров'я України. – 2012. - №1. – С. 10.
4. Aggarwal R, Bandos A, Reed A, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(3):740-9.
5. Aggarwal R, Loganathan P, Koontz D, et al. Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(2):247-Moghadam-Kia S, Oddis C, Aggarwal R. Modern therapies for idiopathic inflammatory myopathies (IIMs): role of biologics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 52(1):81-7.
6. Aggarwal R, Rider L, Ruperto N, et al. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(5):792-801.
7. Amaral Silva M, Cogollo E, Isenberg D. Why do patients with myositis die? A retrospective analysis of a single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(5): 820-6.
8. Anh-Tu Hoa S, Hudson M. Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46(4):488-508
9. Dalakas M. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med* 2015;372(18):1734-47.

10. Danieli M, Gambini S, Pettinari L et al. Impact of treatment on survival in polymyositis and dermatomyositis. A single-centre long-term follow-up study. *Autoimmun Rev* 2014; 13(10): 1048-54.
11. Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(2): 329-40.
12. Fasano S, Gordon P, Hajji R, et al. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(1):26-36.
13. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun* 2014;48-49:122-7.
14. Mavrogeni S, Sfikakis P, Dimitroulas T et al. Cardiac and muscular involvement in idiopathic inflammatory myopathies: noninvasive diagnostic assessment and the role of cardiovascular and skeletal magnetic resonance imaging. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014;13(3):206-16.
15. Miller F, Cooper R, Vencovsky J et al. Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders. *Arthritis Rheum* 2013;65(12):3239-47. Milone M. Diagnosis and management of immune-mediated myopathy. *Mayo Clin Proc* 2017;92(5):826-837.
16. Murray S, Schmajuk G, Trupin L, et al. A population-based study of infection-related hospital mortality in patients with dermatomyositis/polymyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(5):673-80.
17. Pilkington C, Tjärnlund A, Bottai M, Werth V, et al. Progress report on development of classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014; 12 (Suppl 1): P94.

18. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A et al. A Comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52(1):1-19.
19. Suzuki S, Uruha A, Suzuki N et al. Integrated Diagnosis Project for Inflammatory Myopathies: An association between autoantibodies and muscle pathology. *Autoimmun Rev* 2017 S1568-9972(17)30123-4.
20. Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas J, Selva-O'Callaghan A et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012;64(2):523-32.
21. Ungprasert P, Suksaranjit P, Spanuchart I et al. Risk of coronary artery disease in patients with idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(1):63-7.
22. Voet N, van der Kooi E, Riphagen I et al. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(7):Cd003907.
23. Wang J, Guo G, Chen G et al. Meta-analysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. *Br J Dermatol* 2013;169(4):838-47.
24. Zhang L, Wu G, Gao D, et al. Factors associated with interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2016;11(5):e0155381.