

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра внутрішніх хвороб №2

**МОДУЛЬ 2. ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА  
ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ  
СИСТЕМИ ТА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ**

**РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ. СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК.  
СИСТЕМНІ ВАСКУЛІТИ. СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ.  
ДЕРМАТОМІОЗИТ ТА ПОЛІМІОЗИТ**

Навчально-методичний посібник до практичних занять з  
внутрішньої медицини для студентів 5 курсу медичного  
факультету

**Запоріжжя**

**2015**

**Установа-розробник:**

Запорізький державний медичний університет МОЗ України

**Укладачі:**

Візір В.А. - зав.кафедри, д.мед.н., професор

Буряк В.В. к.мед.н., асистент

Шолох С.Г. к.мед.н., асистент

Заїка І.В. к.мед.н., асистент

Попльонкін Є.І. к.мед.н., асистент

Технічний редактор Писанко О.В. ст. лаборант

**Рецензенти:**

– Завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології ЗДМУ, д.мед.н., професор Крайдашенко О.В.

– Завідувач кафедри внутрішніх хвороб З ДМУ, д.мед.н., професор Доценко С.Я.

**Модуль 2. Основи діагностики, лікування та профілактики захворювань кістково-м'язової системи та сполучної тканини (Ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системні васкуліти, системна склеродермія, дерматоміозит та поліміозит) :** навч.-метод. посіб. до практ. занять з внутрішньої медицини для студентів 5 курсу мед. фак. / уклад. : В. А. Візір [та ін.]. – Запоріжжя: [ЗДМУ], 2015. – 123 с.

Посібник затверджено на засіданні ЦМР ЗДМУ 20.05.2015р., протокол №6

## 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>	28
4. Системні васкуліти. <i>І.В.Заїка</i>	51
5. Системна склеродермія. <i>С.Г.Шолох</i>	75
6. Дерматоміозит та поліміозит. <i>Є.І.Попльонкін</i>	94

## 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 фасцит
ДІГС	- дифузний ідіопатичний гіперостоз скелета
ДНП	- дезоксирибонуклепротейду
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 учбових годин – 4.

## ***I. Актуальність теми.***

Ревматоїдний артрит (РА) є потенційно інвалідизуючим і досить частий захворюванням, що зустрічається, асоціюється не лише з прогресуючою суглобовою поразкою, але і залученням різних тканин і систем, що супроводиться, що створює умови для маніфестації полиморбидних станів. РА здатний робити безпосередній негативний вплив на смертність в популяції. В той же час, прозапальна активація, зв'язана з активним РА, асоціюється з прискоренням атеросклерозу, формування 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 цих пір не встановлені в повному об'ємі основні патофізіологічні механізми, у тому числі і генетичні, формування і прогреси РА, а також не уточнені діагностичні критерії виникнення толерантності до ксеноантиревматичним лікарським засобам. З іншого боку немає чіткого уявлення про оптимальну тривалість періоду індукції ремісії і перспективи його пролонгації без вживання тих, що модифікують перебіг захворювання лікарських засобів, що підтримує. Крім того, ініціальний діагноз РА, особливо його форм, що рідко зустрічаються, особливо 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. Учбові 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 артрити
- Мати уявлення про сучасну класифікацію ревматоїдного артрити
- Мати уявлення про основні клінічні форми ревматоїдного артрити

*Знати ( $\alpha$ -II):*

- сучасне положення про особливі форми ревматоїдного артрити (синдром Стіла дорослих, синдром Фелті)
- основні причини формування деструктивних змін в суглобах
- сучасне положення суглобах «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 дорослих і синдрому Фелті
- сучасні вимоги до дифференційованому лікуванню суглобовий і суглобово-вісцелярних форм ревматоїдного артрити
- клінічну картину висцеритов і васкуліту, асоційованих з ревматоїдним артритом
- рентгенологічні ознаки поразки 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 методів 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 допомозі хворим з ревматоїдним артритом
- 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 з ревматоїдним артритом
- сучасну стратегію програм реабілітації хворих з ревматоїдним артритом
- основні напрями первинної і вторинної профілактики ревматоїдного артриту
- особливості клінічного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту
- характеристику больового синдрому, уранішній скутості; імунологічну характеристику течії; визначення міри активності, рентгенологічної стадії і функціональної характеристики ревматоїдного артриту

*Уміти (а -III):*

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

***III. Цілі розвитку особи***

Деонтологічеськіе аспекти при роботі лікаря з хворим ревматоїдним артритом. Психологічні проблеми у хворих ревматоїдним артритом 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. Вміст заняття.***

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

Етіологія. Ревматоїдний артрит є наслідком іммунопатологічних порушень (аутоагресії). Певна роль в розвитку захворювання відводиться вірусній інфекції, особливо вірусу Епштейна-барр, який локалізується у В-лімфоцитах і порушує синтез імуноглобулінів, а так само 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 близнят. Сприяючим чинником є холодний і вологий клімат.

Патогенез. Захворювання аутоімунної природи. Невідомий первинний антиген (віруси, бактерії, ультрафіолетове опромінення, переохолодження) викликає іммунодефіцит Т-лімфоцитів і наводить до неконтрольованого синтезу В-лімфоцитами антитіл до синовіальної оболонки ураженого суглоба, які є іммуноглобуліни G, A, M (зокрема модифікація IgG є ревматоїдним чинником). Вони з'єднуються з антигеном в комплекси антиген-антитіло, які або самостійно ушкоджують синовіальну оболонку суглоба, або в синовіальній рідині піддаються фагоцитозу. Після поглинання фагоцитом вони активують лізосомальні ферменти, руйнівні оболонку фага і після виходу назовні ушкоджують синовіальну тканину суглоба, викликаючи неспецифічне запалення.

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

На синовіальній оболонці в результаті неспецифічного запалення збільшується кількість лімфоїдних кліток і починається розростання грануляційної тканини (панус). Він наповзає на суглобові поверхні суглобів, 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 хрящовій тканині. На цих оголених поверхнях відбувається подальше руйнування вже кісткової тканини, процес переходить на суглобову сумку і сухожильний апарат, викликаючи анкілоз.

Позасуглобові поразки при ревматоїдному артриті є вогнищами фибринодного 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
Уранішня скутість	Немає	Впродовж 30-60 хв.	До 12 годин	Протягом дня
ШОЕ, мм/час	<15	16-30	31-45	>45
З-реактивний білок, усл.ед. (+)	<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 РБ (2002)*

Клініко-імунологічна характеристика	Активність	Рентген. стадія (по Штейнброкеру)	Функціональна активність
<b>Сіропозитивний ревматоїдний артрит</b> - Поліартрит, олігоартрит, моноартрит - Ревматоїдний васкуліт (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	0 - ремісія 1 -низький 2 -середній 3 -високий	I - навколосуглобовий остеопороз II - остеопороз + звуження суглобової щілини (можуть бути одиночні узури) III - те ж + множинні узури IV - те ж + кісткові анкілози	1. Виконання життєво важливих маніпуляцій здійснюється без скрути 1. Здійснюється із скрутою. 2. Здійснюється із сторонньою допомогою.

Клінічна картина. В 70%-80% хворих спостерігається продромальний період. Початок захворювання може бути гострим, підгострим і хронічним. Найчастіше наголошується підгостра течія. Ознаки запалення нарастають протягом 1-2 тижнів.

Найбільш ранньою локалізацією артриту є II і III пястно-фалангові і проксимальні міжфалангові суглоби, на другому місці – колінний і променезап'ясткові суглоби, рідше ліктьові і гомілковостопні. Деякі суглоби практично завжди залишаються незачепленими - суглоби виключення (перший пястно-фаланговий суглоб і проксимальний міжфаланговий суглоб мізинця, дистальні міжфалангові суглоби кистей).

Приблизно в 2/3 хворих ревматоїдний артрит починається з симетричного олигоартриту, частим симптомом якого є біль. Характерний запальний ритм - посилення болів в другій половині ночі і в уранішні години, до вечора вони слабшають. Суглоби збільшені в розмірах, їх контури згладжені. Це відбувається унаслідок утворення выпота 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 сухожиль і в'язок.

Одним з самих патогномічних симптомів є симптом уранішньої скутості, що зустрічається в 93% випадків. Хворі зазнають труднощі при підніманні рук вгору, стискуванні 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 супроводяться субфебрильною температурою і прискоренням ШОЕ. В період розгорнутої картини хвороби суглобової форми ревматоїдного артриту хворих непокоїть загальна слабкість, апатія, погіршення сну.

Спостерігається схуднення, стійкий субфебрилітет. На цьому фоні виникає типова для ревматоїдного артриту поразка суглобів. Унаслідок розвитку пролиферативних процесів, суглоби товщають, це супроводиться стійкою, щільною, пружинячою припухлістю периартикулярних тканин, яка обуславлює 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 приголомшуються рідко і, як правило, в пізній стадії.

Вищеописані процеси в суглобових тканинах наводять 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 приголомшуються все нові і нові суглоби, у зв'язку з цим одні суглоби знаходяться в ранішій, інші в пізнішій стадії процесу деструкції. Рухи в них стають усе більш обмеженими і в термінальній стадії розвиваються анкілози.

Поразки різних суглобів мають особливості: унаслідок потовщення міжфалангових суглобів, пальці набувають веретеноподібної форми, при прогресі захворювання виникає "ульнарная девіація" кисті - відхилення всіх пальців у бік ліктьової кисті (до мізинця), при цьому кисть набуває форми "плавника моржа"; характерний деформація у вигляді "шиї лебедя" - згинальна контрактура в пястно-фалангових суглобах; у вигляді "бутоньєрки" і ін. Вище вказані деформації є наслідком руйнування суглобових поверхонь суглобів, м'язової атрофії і поразки сухожиль, які "розтаскують" пальцьові фаланги в різні боки. Поразка суглобів зап'ястя наводить до їх злиття в кістковий блок, який рівносильний анкілозу.

Колінні суглоби приголомшуються часто і вже в дебюті хвороби. Характеризується яскравим выпотом і запальним набряком периартикулярних тканин. При пальпації в підколінній ямці можна виявити синовіальное

випинання - "кіста Бейкера", при ослабінні внутрішньосуставних в'язок визначається симптом "висувного ящика".

Позасуглобові прояви: зміни шкіри (виявляються в її блідості, яскраво рожевому забарвленню долонь, сухості, стоншеності), підшкірні ревматоїдні вузлики - один з найхарактерніших позасуглобових проявів ревматоїдного артрити - є сполучно-тканинні утворення величиною від горошини до горіха. При пальпації безболезненні 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 артрити, часто поєднується із збільшенням селезінки.

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

Ревматоїдний артрит з псевдосептичним синдромом. Найважчий варіант клінічного перебігу хвороби. Почало гостре, суглобовий синдром виражений значно з швидким залученням до процесу хрящів і кісток. Це супроводиться високою лихоманкою гектичного типу з ознобами і проливними потами, схудненням, анемією, висцеритами і васкулітом. Хвороба швидко прогресує. В 50% хворих поразка внутрішніх органів стає таким, що веде в клінічній картині, а явища артрити як би відступають на другий план. Всі лабораторні тести вказують на найвищу міру активності. У крові часто виявляється ревматоїдний чинник.

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 літньому віці відрізняється від ревматоїдного артрити дорослих: частішим початком і течією за типом моно-олигоартрити з поразкою крупних суглобів (колінних, тазостегнових, суглобів хребта), частою поразкою очей, наявністю шкірних висипань у вигляді

еритемотозно-макулезного дерматиту, серонегативністю, сприятливішим 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 год протягом 6 тижнів, припухлість не менше 3 суглобів тривалістю більше 6 тижнів, артрити променезап'ясткових, п'ястно-фалангових, проксимальних міжфалангові суглобів, симетричність артритів, наявність ревматоїдних вузликів, РФ, типову картину рентгенологічних змін (навколосуглобових остеопороз, кистовидні 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 запалених (припухлих) суглобів, позитивний тест (біль) поперечного стиску кисті / стопи, ранкова скутість > 30 хв. 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 РА ACR / EULAR 2010 р.:

• клінічні ознаки (припухлість та / або болісність суглобів) - максимумо 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 - АЦЦП) - максимально 3 бали:
  - Не виявлені - 0 балів;
  - Слабоположительные - 2 бали;
  - Різко позитивні (> 3 норм) - 3 бали.
- показники запалення (ШОЕ, СРБ), максимумом 1 бал:
  - Нормальні значення - 0 балів;
  - Підвищення ШОЕ або СРБ - 1 бал;
- тривалість синовіту - максимумом 1 бал:
  - Менше 6 тижнів - 0 балів;
  - Більше 6 тижнів - 1 бал.

При цьому в якості суглобів виключення розглядаються дистальні міжфалангові, 1-е зап'ястне-п'ястно і 1-е плюснефалангові.

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: число хворобливих і припухлих суглобів (ЧБС і ЧПС), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), 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 (МРТ) цих суглобів, що виявляють запалення і деструкцію значно раніше, ніж рентгенологічне обстеження, а також дослідження синовіальної рідини і морфологічне вивчення синовії.

### **Результат і прогноз**

Виходячи 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 хворобомодифікуючих препаратів - як синтетичних, так і генно-інженерних .

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

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

Сучасна лікарська терапія ревматоїдного артриту включає вживання лікарських засобів двох різних класів:

1. Швидкодіючих неспецифічних протизапальних препаратів (стероїдних або нестероїдних): преднізолон по 10-20 мг/сут, диклофенак натрію (вольтарен, диклоберл), милоксикам (мовалис) – 7,5 і 15 мг або 1,5 мл (15мг), целекоксиб (целебрекс) – т.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 провідного механізму дії розподіляються на дві групи: ксенобіотические і біологічні лікарські засоби.

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

Ксенобіотичні лікарські засоби	Біологічні лікарські засоби
Метотрексат	ФНО-альфа блокаторы (этанерцепт)
Азатиоприн	Химерні моноклональні антитіла до ФНО-альфа (адалімумаб, ифликсимаб)
Циклоспорін А	Антагоністи ІЛ-1 рецепторів (анакинра)
Сульфасалазин	Селективні модулятори костимуляції, що інгібують Т-клеточную активацію за допомогою пов'язання з CD 80 і CED 86 (Абатацепт)
Д-пенициллинамин	
Препарати золота (ауранофин, ау-ротиомалат)	
Амінохіноліни (хлорохин, плаквенил)	

У ранній фазі хвороби при низькій активності і відсутності висцеритов перевага віддається препаратам амінохінолінового ряду (хлорохин або плаквенил). Якщо протягом року не має поліпшення або захворювання із самого початку прийняло быстропрогресивую форму, проводять кризотерапію (лікування солями золота). Застосовують: ауранофин, ауриотомалат. Курсова доза складає 1-1,5 грама золота.

При важкому, торпидном перебігу ревматоїдного артриту, при суглобово-вісцелярній формі, псевдосептичному синдромі, кращим методом базисної терапії є імунодепресанти: антиметаболиты (Метотрексат, азатиоприн) або алкилюючі засоби (циклофосфамид, лейкеран).

При ревматоїдного артриті, що протікає з високою активністю, висцеритами і вираженим васкулітом, використовується пульс-терапія за схемою: 3 дні підряд в/в по 1 г метилпреднизолона, в 1 день додатково 1 г циклофосфана.

До ксенобиотическим засобів відносять лефлюнамид (арава) і D-пенициламин (купреніл).

Необхідно пам'ятати про те, що можливості ксенобиотических DMARD (таких як Метотрексат, сульфасалазин, лефлюнамид) відносно контролю за прогресом локальних морфологічних змін, поліпшенні клінічного і функціонального статусу пацієнтів з РА можуть бути істотним чином обмежені не лише унаслідок токсичності, що реалізовується, поганої переносимості і високої частоти відмов від лікування, але і формування феномену «ускальзывания ефекту» (escape phenomenon), а також передіснуючої (инициальной) толерантності до монотерапії або комбінації лікарських засобів. В зв'язку з цим великі чекання були пов'язані з впровадженням в клінічну практику так званих біологічних DMARD, які, як передбачалося, здатні робити безпосередній ефекторное вплив відносно критичних регуляторних механізмів, значною мірою опосередуючих недостатню клінічну результативність традиційних DMARD. В даний час в



клінічній практиці використовуються антагоністи ФНО-альфа (етанерцепт, адалимумаб, ифликсимаб), антагоністи ІЛ-1 рецепторів (анакинра), а також селективні модулятори костимуляції, що інгібують Т-клеточну активацію за допомогою пов'язання з CD 80 і CED 86 (Абатацепт) (таблиця.). Найчастіше ці препарати використовуються у поєднанні з ксенобиотическими лікарськими засобами, в основному з Метотрексатом, що дозволяє підвищити ефективність лікування і запобігти виникненню толерантності. При цьому основним свідченням до призначення біологічно активних лікарських засобів є низька ефективність або толерантність до ксенобиотическим препаратів.

В цілому, для біологічних препаратів характерні виражений клінічний ефект і достовірно доведене гальмування деструкції суглобів. У той же час особливістю групи є швидке (нерідко протягом декількох днів) розвиток яскравого поліпшення, що об'єднує біологічну терапію з методами інтенсивної терапії. Характерною рисою біологічних препаратів є потенціювання 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 висунулася на друге за значимістю місце в лікуванні цього захворювання. У той же час біологічні препарати відрізняються досить високою вартістю, яка змушує залучати фармакоеконімічні 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.

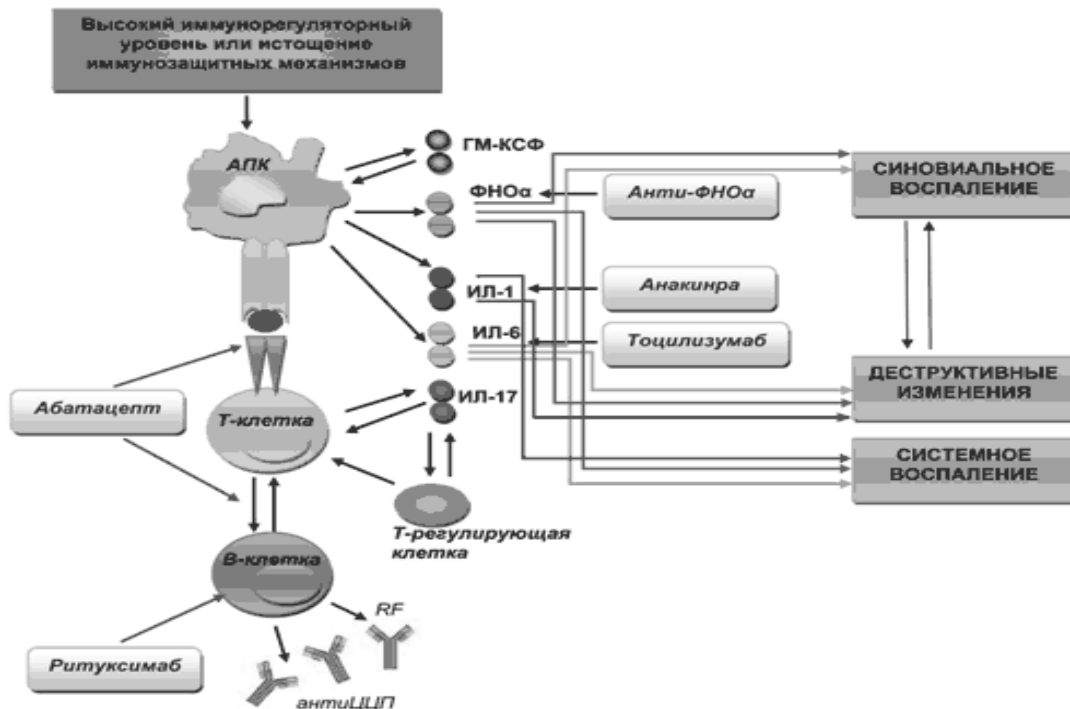
До теперішнього часу найбільший досвід накопичений при використанні препаратів, дія яких спрямована на блокування ФНП- $\alpha$  - одного

з ключових прозапальних цитокінів, які беруть участь у патогнезе РА. Одним з перших анти-ФНП- $\alpha$ , зареєстрованих в Росії, був инфліксимаб (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 ГК. Створені й інші інгібітори ФНП- $\alpha$ . Так, адаліумаб (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, беруть участь у патогнезі РА, є ІЛ6, що викликає розвиток загальноклінічних синдромів: лихоманки, анемії, амілоїдозу, остеопорозу. Препаратом, блокуючим ІЛ6, є тоцілізумаб, який вводять внутрішньовенно в дозі 8 мг / кг щомісячно. Препарат може використовуватися не тільки в поєднанні з БПВП, але і у вигляді монотерапії.

Переважно застосування тоцілізумаба при наявності системних проявів РА. ІЛ1-блокуючим препаратом є анакінри, який призначається підшкірно у дозі 100 мг / добу у вигляді монотерапії або в комбінації з МТ. Активацію Т-клітинного імунітету блокує абатацепт. Рекомендеміе дози препарату - 750 мг (маса тіла <60 кг) та 1000 мг (маса тіла > 60 кг). Препарат вводять внутрішньовенно на 0, 2, 4-й тижня, потім щомісячно в комбінації з МТ чи іншими БПВП. У патогенезі РА важливе місце відводиться В-клітинної 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.

### Точки програми для біологічно активних лікарських засобів, які використовуються в лікуванні РА



АПК – антигенпрезентирующая клетка, ИЛ – интерлейкин, ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, RF – ревматоидный фактор, антиЦЦП – антитела к циклическому цитруллированному пептиду.

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 оперативних втручань.

### **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 ШЗЕ.

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 обгрунтованої терапії дозволять попередити важкі наслідки захворювання, поліпшити якість життя пацієнтів, а в подальшому підійти до їх індивідуалізованому лікуванню.

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

##### Питання для вихідного рівня знань.

1. Викладете основні положення, що стосуються етіології і патогенезу ревматоїдного артрити
2. Викладете сучасну класифікацію ревматоїдного артрити
3. Опишіть основні клінічні форми ревматоїдного артрити
4. Викладете сучасні уявлення про особливі форми ревматоїдного артрити (синдром Стіла дорослих, 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 дорослих і синдрому Фелті
11. Викладете сучасні вимоги до дифференційованому лікуванню суглобовою і суглобово-вісцелярних форм ревматоїдного артрити
12. Опишіть клінічну картину висцеритов і васкуліту, асоційованих з ревматоїдним артритом
13. Назвіть рентгенологічні ознаки поразки 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 методів 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 артриту
3. Охарактеризуйте основні принципи надання ортопедичній допомозі хворим з ревматоїдним артритом
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 з ревматоїдним артритом
6. Яка сучасна стратегія програм реабілітації хворих з ревматоїдним артритом
7. Охарактеризуйте основні напрями первинної і вторинної профілактики ревматоїдного артриту
8. Які особливості клінічного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту;
9. Дайте характеристику больовому синдрому, уранішній скутості; імунологічну характеристику течії; визначення міри активності, рентгенологічної стадії і функціональної характеристики ревматоїдного артриту;
10. Які принципи надання невідкладній допомозі пацієнтам з особливими формами ревматоїдного артриту
11. Опишіть методи проведення реабілітаційних заходів у пацієнтів з ревматоїдним артритом

12. Опишіть методи проведення диференціальної діагностики основних форм ревматоїдного артрити
13. Охарактеризуйте методи проведення локальної терапії у пацієнтів з ревматоїдним артритом
14. Які методи проведення диференціального діагнозу, лікування і профілактики тугоподвижності і анкілозирования 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 югнойного артрити
4. Вкажіть специфічні для РА позасуставні ураження
  - Дігитальний васкуліт
  - Амліодоз нирок
  - Мезангіокапілярний гломерулонефрит
  - Ендокардит
5. Які з наведених ознак розглядаються як діагностичні критерії раннього РА
  - ранкова скованність більш 1 години на протязі 6 тижнів
  - набряклисть не менш 3 суставів на протязі більш ніж 6 тижнів
  - артрити середніх суставів 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,
  - набряклисть не менш ніж 3 суглобів на протязі більш ніж 3 тижнів,
  - дистальний і симетричний характер ураження суглобів,
  - наявність ревматоїдних вузелків,
  - РФ
7. Наявність анти-ЦЦП антител 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 до рекомендацій EULAR мають застосовуватися при оцінці активності РА. Оберіть 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
  - НПЗС
  - Салазопохідні
  - Амінохіноліни
  - Антагоністи ІЛ-1 рецепторів
10. Які групи лікарських засобів мають бути віднесені до біологічних хвороб-модифікуючих препаратів
- Блокатори ФНП-альфа
  - Інгібітор дегідрооротат дегідрогенази
  - Хімерні моноклональні антитела до ФНП-альфа
  - Селективні модулятори Т-клетинної костимуляції
11. Морфофункціональні прояви ревматоїдного артриту (РА) 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 степеня 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. Насоновою 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. Дормидонтов Е.Н., Коршунов Н.И. Ревматоидный артрит. – М.: Медицина, 1981.
2. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.) Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. Киев, 2012. – 260с.
3. Кундер Е.В. Роль цитокинов в развитии системного и локального воспаления при спондилоартропатиях. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010. - №2. – С. 12–17.

4. Насонов Е.Л. (ред.) Ревматоидный артрит. Ревматология (клинические рекомендации). ГЭОТАР - Медиа, Москва, 2006с.
5. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Руководство. М. Медицина, 2005
6. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний . – М.: Медицина, 1985.
7. Нейко Є.М., Яцишин Р.І., Шевчук О.С. Ефективність антигомотаксичних препаратів у лікуванні реактивного артриту. Биол. терапия, 2007. - №2 – С. 12–16.
8. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. Болезнь Рейтера. Донецк, Донеччина, 2002- 246с.
9. Федорова В.А., Аликберов Ш.А., Елисеев Д.Ю. и др. Сравнительное изучение эффективности методов серодиагностики урогенитального хламидиоза. Клини. лаб. диагностика, 2010. -№4. – С. 45–49.
10. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D. A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31 (3): 581-590.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I. et al. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica*, 2010. - 5(4). – P. 286–291.
15. 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.
16. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur. J. Intern. Med.* 2011. - 22(6). - P 554–560.
17. Fonollosa A., Adan A. Uveitis: a multidisciplinary approach. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* - 2011 - 86(12). – P. 393–394.
18. 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.
19. 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.
20. Kaliterna D.M. Spondyloarthritides - clinical features. *Reumatizam.* – 2011. - 58(2)– P. 51–53.
21. 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.

22. Morović-Vergles J., Culo M.I. Extra-articular manifestations of seronegative spondyloarthritides. *Reumatizam.* – 2011. - 58(2). – P. 54–56.
23. Restrepo J.P., Molina M.P. Successful treatment of severe nodular scleritis with adalimumab. *Clin. Rheumatol.* 2010. - 29(5). –P. 559–561.
24. 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.
25. 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.
26. van Gelder R.N., Leveque T.K. Cataract surgery in the setting of uveitis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2009. - 20(1). – P. 42–45.
27. 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.
28. 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 – 4.

## ***I. Актуальність теми.***

Збільшення захворюваності системним червоним вовчаком (СЧВ), важка тяжкість перебігу, високий відсоток інвалідизації визначають медичну і соціально 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.

## ***IV. 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.

**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.

**По активності:**

1. Активна фаза: висока (III ступінь), помірна (II ступінь), мінімальна (I 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 ліктювих, колінних, гомілково-стопних 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;
- знантема слизової 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 - ерозії, 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 періартикулярних 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 перикардиту, 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 перикардиті і приводить до ушкодження клапанного апарату серця. Частіше формується мітральна недостатність, рідше - недостатність клапана аорти. Вади серця дають при аускультативній 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 су-



дин 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, злякисна 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 (фібриноїд 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  $4 \cdot 10^9/\text{л}$ );
16. анемія (гемоглобін менше 100 грама/л);
17. тромбоцитопенія (менше  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ );
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, ACR (1982), оновлені ACR (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	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). Позитивна знахідка до антифосфоліпідних антитіл, що базується на: <ul style="list-style-type: none"> <li>• патологічних рівнях в сировотці антикардіоліпінних 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 імуофлюоресценції 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.

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: кріопреципітини, 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 комплекменту 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 імуофлюоресценції.

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, зни-

ження 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 синовіїт 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 пресистолічного 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 контрактури	Характерні	Нехарактерні
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 синовіт 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

**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 иммунопатогенеза 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.

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 екстрауренальні 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).

**Профілактика.** Первинна профілактика червоного вовчаку, повинна проводитися відносно родичів I ступеня спорідненості, складових групу ри-

зику 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%.

**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.

#### ***V. 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.

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

1. До етіологічних чинників СЧВ можна віднести всі, окрім:
  - а. РНК-вмісні віруси;
  - в. Повільні ретровіруси;
  - с. Хламідійна інфекція;
  - д. 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:
  - а. Непереносимість медикаментів;
  - в. Гіперурикемія;
  - с. Вакцинація;
  - д. Фотосенсебілізація, ультразвукове опромінення;
3. Найбільш типовими ураженнями шкіри при СЧВ є всі, окрім:
  - а. еритематозні плями з локалізацією переважно на обличчі ("метелик"), шиї, грудній клітці, в ділянці ліктьових, колінних, гомілково-ступневих суглобів;
  - в. капілярити;
  - с. бульозні, вузловаті, уртикарні, геморагічні висипи;
  - д. гіперпігментація та депігментація шкіри обличчя та грудної клітини;
4. Найбільш типовими ураженнями слизових оболонок при СЧВ є всі, окрім:
  - а. енантема слизової оболонки ротової порожнини;
  - в. ерозивні вогнища та виразки на слизовій оболонці ротової порожнини та носу;
  - с. білі бляшки на слизовій оболонці ротової порожнини та носу;
  - д. атрофія слизової;
5. Артрит при СЧВ характеризується наступними критеріями, окрім:
  - а. симетричний поліартрит з ураженням дистальних міжфалангових суглобів;
  - в. 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. ендокартиту 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:

- А. ураження шкіри, волосся і слизових оболонок є одним з найбільш частих проявів захворювання
- В. алопеція може бути локалізованою або дифузною
- С. фоточутливість може посилюватися під впливом лікування амінохінолінові препаратами
- Д. індурація шкіри
14. Для системного червоного вовчака у чоловіків не характерно:
- А. зниження вмісту в крові тестостерону
- В. відносне підвищення вмісту в крові естрадіолу
- С. хронічний перебіг хвороби
- Д. гострий перебіг хвороби
15. Яке з наведених уражень нирок найбільш характерне для системного червоного вовчака?
- А. Інтерстиціальний нефрит.
- В. Гломерулонефрит.
- С. Амілоїдоз.
- Д. Пієлонефрит
16. Вкажіть приблизні пригнічувальні добові дози преднізолону для лікування системного червоного вовчака I ступеня активності.
- А. 5-10мг.
- В. 15-20мг.
- С. 30-40 мг.
- Д. 40-50 мг.
17. Вкажіть приблизні пригнічувальні добові дози преднізолону при лікуванні системного червоного вовчака II ступеня активності.
- А. 15-20 мг.
- В. 30-40 мг.
- С. 60-80 мг.
- Д. 90-100 мг.
18. Якому з наведених варіантів системного червоного вовчака протипоказані цитостатические імуносупресори?
- А. При асептичному некрозі головки стегнової кістки.
- В. При розвитку енцефаломієлонеурита.
- С. При артеріальної гіпертензії.
- Д. При вираженій анемії.
19. При системному червоному вовчаку найбільшу діагностичну значимість має:
- А. підвищення імуноглобулінів
- В. диспротеїнемія
- С. LE-клітини
- Д. збільшення ШОЕ
20. Застосування стероїдних (гормональних) протизапальних препаратів може викликати:
- А. посилення тромбоутворення
- В. 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, скаржитися на слабкість, швидку стомлюваність, підвищення температури тіла до 38°C, 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, скаржитися на болі в дрібних суглобах рук, висипання на обличчі червоного кольору у вигляді метелика, підвищення температури до 39°C. Скарги з'явилися після інсоляції. У крові LE - клітини 15 і 1000 лейкоцитів. Ваш діагноз?

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

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

- A. 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 хворої 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. Склеродермія.

Е. Ревматизм.

## ***VII. Література.***

### Основна:

1. Насонов Е.Л. «Антифосфоліпідний синдром», Москва, видавництво «Літterra», 2004.

2. Сигидін Я.А., Гусева Н.Г., Іванова м.М. «Дифузні хвороби сполучної тканини», Москва, «Медицина», 2004
3. Рациональна фармакотерапія ревматичних захворювань. Керівництво для практикуючих лікарів під редакцією Насонової В.А., Насонова ЕЛ., Москва, «Літterra», 2003
4. Насонова В.А., Астапенко М.Г. //Клиническая ревматология - М. “Медицина”, 1989. 320 с.
5. Захарова Е.В. Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005: 94–109.
6. Шилов Е.М. Волчаночный нефрит: стратегия лечения. Тер. арх. 2006; 5: 76–82.

Додаткова:

1. Jonsson H., Nived O., Sturfelt G. et al . Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. Br. J. Rheumatol., 1990, 29, 185-188.
2. Boumpas D. T., Austin H. A. 3rd, Fessler B.J.et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1:Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. Ann. Intern. Med., 1995, 122, 940-950.
3. Boumpas D.T., Fessler B. J., Austin H.A. 3rd et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. Ann. Intern. Med.,1995,123,42-53.
4. Mok C. C., Lee K. W., Ho C. T., et al. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. Rheumatology (Oxford), 2000, 39, 399-406.
5. Mok C.C., Ying K.Y., Lau C.S. et al. Treatment of Pure Membranous Lupus Nephropathy With Prednisone and Azathioprine: An Open-Lable trial. An J Kidney Dis 2011; 43: 269–276.
7. Ponticelli C. Treatment of proliferative lupus nephritis. Acta Nephrologica 2012; 19 (2): 47–52.

## Тема: СИСТЕМНІ ВАСКУЛІТИ

Кількість учбових годин – 4.

**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.

### ***IV. 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.

Переконаливо доведена роль генетичних чинників в розвитку гігантноклеточного 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 (ЦІК) (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 підвищу-

ється 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 цитокинами (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 провонпальних 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 імунно-му 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.

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

- I. Системні некротичні васкуліти
  - A. Вузликаний періартеріт
    - 1. вузликаний 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 Кавасаки
- B. Первинний нейроваскуліт
- C. Облітеруючий тромбангіїт
- D. Хвороба Бехчета
- E. Інші

Вузликаний поліартеріїт – це системний некротизуючий васкуліт – захворювання артерій середнього і дрібного калібру без залучення до патологічного процесу артеріол, капілярів і венул. Вузликаний поліартеріїт був вперше описаний в 1866 р. Куссмаулем і Мейєром. 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 не характерні. Іншою поширеною назвою цього захворювання є термін «вузликовий періартеріїт». По МКБ-10 – M30 – вузликовий поліартеріїт і споріднені стани.

**Епідеміологія.** вузликовий поліартеріїт – 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 поліартеріїт 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 HBsAg, 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 переважній 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 активнос-

ті 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. Коронаріїт 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  $C_3$  і  $C_4$  компонентів комплементу корелює з ураженням нирок, шкіри і загальною активністю хвороби
- НВсАГ 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 міксома, 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 комплекменту.

#### **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, b -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 легeneвими 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/діб); 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 періартерііту 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 періартерііту 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 шля-



хом 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, беззаспокійливими і дезагрегаційними властивостями. НПЗЗ призначаються при суглобовому, шкірному синдромі, міалгіях. Амінохінолінові з'єднання (делагід, 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-калікреїнову 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 (завичай 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 рази 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.

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 закрепу; зрідка спостерігається інвагінація кишковика.

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.

#### **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, сухденням 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. Загальноновизнано, 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 імунофармакоterapiї, 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.

**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. Одужання 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 нир-

кову недостатність спостерігається у край рідко, при змішаній формі гломерулонефриту або швидко прогресуючому варіанті.

#### ***V. 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.

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

1. У клітинному інфільтраті при вузликовому періартеріїті спостерігаються наступні компоненти, окрім :
  - А. Моноцити
  - В. Лімфоцити
  - С. Еозинофіли
  - Д. Тромбоцити
  - Е. Базофіли
2. У лікуванні вузликового періартеріїту не застосовують наступну групу препаратів:
  - А. Глюкокортикостероїди, НПВС
  - В. Цитостатики, амінохіноліновіє з'єднання
  - С. Антіагреганти, антикоагулянти
  - Д. Антибіотики
  - Е. Сульфоніламід
3. Враження яких суглобів зустрічається рідше при вузликовому періартеріїті?
  - А. Колінних

- в. Міжфалангових кистей
  - с. Плечових
  - д. Ліктьових
  - е. Гомілкових
4. Враження легенів при вузликівому періартеріїті виявляється у вигляді:
- а. Негоспітальній пневмонії.
  - в. Пневмосклерозу.
  - с. Легочного васкуліту
  - д. Бронхіту.
  - е. Плевриту
5. Для вузликівому періартеріїту характерні наступні перші симптоми окрім:
- а. Лихоманка
  - в. Біль в м'язах і суглобах
  - с. Шкірні висипання
  - д. Поліурія
  - е. Слабкість
6. При вузликівому періартеріїті відмічається запальна клітинна інфільтрація і фібринозний некроз:
- а. Адвентиції
  - в. Медії
  - с. Ендотелію
  - д. Всіх шарів судинної стінки
  - е. Інтімо-медії
7. Частіше в яких м'язах спостерігаються інтенсивні болі при вузликівому періартеріїті ?
- а. Литкових
  - в. Жувальних
  - с. Плечового поясу
  - д. Міжреберних
  - е. Спіни
8. Враження шлунково-кишкового тракту при вузликівому періартеріїті проявляється наступними змінами окрім:
- а. Болями в різних відділах живота
  - в. Рідким стільцем з домішкою крові і слизу
  - с. Нападами калькульозного холециститу
  - д. Шлунково-кишковими кровотечами
  - е. Слабкістю
9. Абдомінальний синдром при вузликівому періартеріїті обумовлений наступним, окрім:
- а. Судинними виразками
  - в. Ішемією
  - с. Тромбозом артеріальних стовбурів
  - д. Дискінезією жовчних шляхів
  - е. Слабкістю
10. Діагноз вузликівому періартеріїта підтверджується :

- A. УЗД внутрішніх органів
  - B. Коронарографією
  - C. Біопсією дрібних і середніх артерій
  - D. Ro-графією легенів
  - E. Загальним аналізом сечі
11. За яких патологічних процесів може розвиватися геморагічний васкуліт?
- A. Інфекційні захворювання.
  - B. Пухлинні захворювання.
  - C. Імунокомплексні захворювання.
  - D. Метаболічні порушення.
  - E. Все перераховане вище.
12. В основі розвитку мікротромбообразования при геморагічному васкуліті лежать такі фактори:
- A. Спадковий дефіцит антитромбіну III.
  - B. Спадковий дефіцит протеїну C.
  - C. Зниження фібринолітичної активності крові.
  - D. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром).
  - E. Всі перераховані вище фактори.
13. Виберіть діагностичні тести для виявлення порушень у тромбоцитарно-судинному ланці гемостазу при геморагічному васкуліті:
- A. Протромбіновий час.
  - B. АЧТЧ.
  - C. Визначення ступеня агрегації тромбоцитів.
  - D. Визначення кількості тромбоцитів.
  - E. Манжеточна проба.
14. У ендотелії судин при геморагічному васкуліті має місце:
- A. Запальний процес.
  - B. Дистрофічний процес.
  - C. Підвищена секреція ендотелієм оксиду азоту.
  - D. Зниження синтезу фактора фон Віллебранда.
  - E. Підвищена схильність до тромбоутворення.
15. Які органи найчастіше вражаються при геморагічному васкуліті?
- A. Головний мозок.
  - B. Серце.
  - C. Нирки.
  - D. Суглоби.
  - E. Яєчник.
16. Виберіть клінічні та лабораторні ознаки, характерні для геморагічного васкуліту:
- A. АЧТЧ в межах норми.
  - B. Час кровотечі в межах норми.
  - C. Мелкоточечні геморагічні висипання на шкірі.
  - D. Рецидивуючі кровотечі з носа.
  - E. Менорагії.

17. Виберіть лікарські препарати, що застосовуються для лікування при геморагічному васкуліті:
- A. Вітамін К (Вікасол).
  - B. Гепарин.
  - C. НПЗЗ.
  - D. Кортикостероїди.
  - E. Антикоагулянти непрямої дії.
18. Виберіть невірні твердження щодо геморагічного васкуліту:
- A. Може бути проявом різних інфекцій.
  - B. Одним з клінічних симптомів є гематурія.
  - C. Патоморфологическая основа - запальна реакція судинної стінки.
  - D. Захворювання часто зустрічається в дитячому віці.
  - E. Часто розвивається ДВС-синдром.
19. У якому ланці гемостазу має місце первинне порушення при геморагічному васкуліті?
- A. Плазмовий гемостаз.
  - B. Тромбоцитарно-судинний гемостаз.
  - C. Фібринолітична система.
  - D. Система фізіологічних антикоагулянтів.
  - E. У всіх ланках.
20. Які ознаки характерні для геморагічного васкуліту і не характерні для геморагічної телеангіектазії?
- A. Сімейні випадки.
  - B. Наявність залізодефіцитної анемії.
  - C. Наявність геморагій на слизових.
  - D. Суглобовий синдром.
  - E. 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:

- A Геморагічний васкуліт
- B Хвороба Рандю - Ослера
- C Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
- D Хвороба Віллебранда
- E 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.



- A Вузликівий поліартеріїт
- B Синдром Чарга-Строса
- C Васкуліт Шенляйн-Геноха
- D Облітеруючий тромбангіїт
- E 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, лейко.- $9,1 \times 10^9$  / 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?

- A Вузликівий періартеріїт.
- B Гломерулонефрит
- C Ревматизм
- D Дерматомиозит
- E 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?

- A Геморагічний васкуліт.
- B Лейкоз.
- C Сепсис.
- D СЧВ.
- E 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'янисті 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?

- A Геморагічний васкуліт
- B Гемофілія
- C Тромбоцитопенічна пурпура
- D Хвороба Крона
- E Гемороїдальних кровотечах

## ***VII. Література***

### Основна:

1. Внутрішні хвороби по Тінслі Р. Харрісону. Під ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, До. Іссельбахера, Дж. Уїлсона, Дж. Мартіна, Д. Каспера, С. Хаузера и Д. Лонго. У двох томах. Пер. з англ. — М., Практика — Мак-гроу—хилл (сумісне видання), 2002.
2. Насонов Е. Л., Баранів А. А., Шилкина І. П. Васькуліти і васкулопатії. - Ярославль: Верхня Волга. 1999. - 616 с.
3. Нарушение вазомоторной функции эндотелия при некоторых формах системных васкулитов. Материалы I национального конгресса терапевтов. Москва, 2006. 249. (Соавторы: Шилкина Н.П.)

### Додаткова:

4. Cupps T. R., Fauci A. S.: The Vasculitides. Philadelphia, Saunders, 1981, p. 29.
5. Guillevin L et al: Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. Ann Rheum Dis 53:334, 1994
6. US Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General, 1990. 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, 1990; DHHS publication No. (CDC)90-8416
7. Steen VD. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. J Rheumatol 2010; 32(4): 649-655
8. Snow MH, Radio S, Mikuls TR. Disseminated giant cell arthritis with inflammatory arthritis and C-ANCA. J Clin Rheumatol 2011; 11(4): 216-218

## Тема: СКЛЕРОДЕРМІЯ

Кількість учбових 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. Учбові цілі заняття*

#### *Ознайомиться (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 особи (виховні):**

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. Вміст 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 ендартеріту.

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 перео-

холодження, 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 ендотелію 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 безконтрольне 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 - (твердошкірьє). 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 гіперпигментації 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 лица (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 гангрени. 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 нижщелепні, 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-рухового 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 крупновогнищового 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 дрібновогнищовому кардіосклерозі серце набуває форму трикутника, з помірним збільшенням лівого шлуночку, знижується амплітуда пульсацій, втрачається диференціація серцевих дуг. При великовогнищовому 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. Украй рідко діагностується випіт і перикардальні 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. Характерні 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, зменшення 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 білью 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 тягара, 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 імуних 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**

##### **Периферичні:**

склеродермічне ураження шкіри  
синдром Рейно  
суглобово-м'язовий синдром  
остеоліз

##### **Вісцеральні:**

базальний пневмофіброз  
великовогнищевий кардіосклероз  
поразка травного тракту  
гостра склеродермична нефропатія

##### **Лабораторні:**

специфічні антинуклеарні антитіла

#### **ДОДАТКОВІ**

##### **Периферичні:**

гіперпігментація шкіри  
телеангіоектазії  
трофічні порушення  
поліартралгії, поліміалгії, поліміозит  
кальциноз

##### **Вісцеральні**

лімфаденопатія  
полісерозит  
хронічна нефропатія  
поліневрит, поразка ЦНС

##### **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 у 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, фіброзів, 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: вазоділататори, дезагреганти, ангиопротектори (блокатори повільних кальцієвих каналів - ніфедіпін, антиагреганти та препарати які поліпшують мікроциркуляцію - трентал, курантіл, тіклопедін, реополіглюкін, інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту).
3. Протизапальні і імуносупресивні засоби (кортикостероїди, цитостатики), амінохінолінового ряду препарати.
4. Екстракорпоральні методи лікування (плазмаферез, гемосорбція).
5. 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 пригнічуючу 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 (корінфар, 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 агрегаційній 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 злоряклого гіпертензивного кризу.

Широкого поширення набули препарати типа пролонгованих судинорозширювальних 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 дискусійною. Дані препарати показані при високій і помірній активності процесу в суглобах, що виявляється скутістю і синовітом, помірною лихоманкою, інтерстиціальною пневмонією, гломерулонефритом, прискороною 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 протонової 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. Бліде 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. Блокаторы повільних кальцієвих каналів.
  3. Антиагреганти.
  4. Антикоагулянти.
  5. Інгібітори АПФ.
15. Який з препаратів відноситься до антифіброзуючих засобів?
1. Колхіцин.
  2. Этацизин.
  3. Антуран.
  4. Этамид.
  5. Новокаїнамід.
16. Який препарат не використовується для лікування рефлюкс-езофагита 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. Ганджа І. М., Коваленко В. М., Лисенко Г. І. та ін. Ревматологія. – К.: Здоров'я, 1996.
2. Клиническая ревматология (руководство для практических врачей)/ Под ред. В. И. Мазурова. – СПб.: ООО Изд-во “Фолиант”, 2001.

3. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Руководство. М. Медицина, 2005.

Додаткова література

4. Беневоленская Л. О., Бржезовский М. М. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 1988.
5. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения / Под ред. В. М. Коваленко и Н. М. Шубы. – К.: ООО “Катран груп”, 2002.

**Тема: ДЕРМАТОМІОЗИТИ (ХВОРОБА ВАГНЕРА АБО СИНДРОМ ВАГНЕРА–УНФЕРРІХТА–ХЕППА) І ПОЛІМІОЗИТ. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИ. ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА. ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЛІКУВАННЯ. ПРОФІЛАКТИКА.**

*Кількість учбових годин – 4.*

***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 частої з усіх форм і дуже рідкісним як самостійна нозологічна одиниця.

***II. Учбові цілі заняття.***

*Мати уявлення (α-I):*

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

*Знати (α-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 (вірусовим, бактеріальним, паразитарним); лікарськими міопатіями (можуть бути обумовлені застосуванням гіполіпідемічних засобів, колхіцину, ГК, етанолу, далагила, 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. 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.

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 аміноацілсінтезам тРНК, в т.ч. анти-Jo-1 (аміноацілсінтезази 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 ендоплазматичної мережі);
- **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 і цитоплазматическим субстанціям з невідомою функцією).

Названі міозит-специфічні антитіла зустрічаються у 40-50% хворих при ДМ / ПМ. Анти-Мі-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 імунозапальних процес в м'язах (поперечно-смугастих і гладких). Крім того, велике патогенетичне значення має цитотоксичний ефект Т-лімфоцитів проти клітин мішечної 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 мононуклеарної 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.

## **КЛАСИФІКАЦІЇ 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.

*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
- Оссіфікуючий міозит
- Локалізований (вогнищевий) міозит
- Гігантоклітинний міозит

*Міозит інфекційної природи*

- Вірусний міозит
- Міозит при токсоплазмозі
- Міозит при трихинельозі
- Міозит при цистицеркозе

*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**

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

## **КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ І СИМПТОМИ ЗАХВОРЮВАННЯ**

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



*Мал.1* Еритема шкіри при ДМ.

При цьому відзначають:

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

Симетрична слабкість проксимальних груп м'язів верхніх і нижніх кінцівок та м'язів, що беруть участь у згинанні шиї; утруднення при причісуванні, чищенні зубів, вставанні з низького стільця, посадці в транспорт; незграбна шкандибаюча хода; неможливість піднятися без сторонньої допомоги і відірвати голову від подушки.

Ураження м'язів глотки, гортані та стравоходу; дисфонія; утруднення ковтання; напади кашлю.

Поразка дистальної мускулатури (рідко) виражено менше, ніж проксимальної.

У половини хворих міалгія і болючість м'язів при пальпації, а також набряк м'язів.

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

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



## **2. ураження шкіри**

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

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

Інші прояви: гіпертрофія кутикули нігтя, навколонігтьової Ері-тема, телеангіектазії, фотодерматит, свербіж шкіри.

## **3. ураження суглобів**

Двостороннє симетричне ураження частіше дрібних суглобів кистей і променезап'ясткових, рідше - ліктьових і колінних: іноді передують розвитку м'язової слабкості, нагадує поразку при ревматоїдному артриті, зазвичай має

тимчасовий характер, швидко купірується при призначенні глюкокортикостероїдів.

#### **4. кальциноз**

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

*Мал. 3. Симптом Готрона.*



#### **5. Поразка легень**

Експіраторна задишка - причинами задишки можуть бути поразка діафрагмальний м'язів, серцева недостатність, інтеркурентна легенева інфекція, токсичне ураження легень 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, ари-

тмія) аж до повної АВ-блокади (рідко); застійна серцева недостатність розвивається рідко; можливий розвиток дилатаційної кардіоміопатії (рідко).

**7. Феномен Рейно:** частіше спостерігається при ДМ, антисінтезном синдромі та хворих з перехресним синдромом ДМ / ПМ з СЗСТ.

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

**9. Ураження нирок:** спостерігається

ПРОТЯГОМ хвилеподібний, прогресуюче. Поліпшення і тим більше ремісія можливі тільки при наполегливому адекватному лікуванні.

#### **ЛАБОРАТОРНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ДАНІ**

- Збільшення вмісту КФК у сироватці крові
- Альдолаза сироватки крові підвищена
- Підвищення концентрації креатиніну (менше ніж у 50% пацієнтів) у сироватці крові
- Наявність міоглобіну в сечі
- Збільшення ШОЕ 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'яких 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'язано з процесом денервації, як, наприклад, при спінальної м'язової атрофії або аміотрофічному боковому склерозі. В останньому випадку м'язової слабкості супроводжує поразка переднього моторного нейрона, що значно полегшує діагностику. Часто м'язові дистрофії (наприклад, Дюшенна і Беккера, м'язові дистрофії поясно-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-лищевої 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 міофосфорілази, а також жирів у



зв'язку з недостаточністю карнітин- й карнітинпальмитилтрансферази, супроводжуються м'язовими судомми при фізичному зусиллі, рабдоміолізом і мисечною 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 гіперкортикостероною або з гіпер-/гіпотиреозом, потрібні відповідні лабораторні дослідження. Патоморфологія токсичних міопатій (наприклад, пов'язаних з амінокапроною 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 судомми, рабдоміолізом і міоглобінурією, причиною цього можуть бути хвороби накопичення глікогену [при недостатності міофосфорилази-глікогеноз V типу (хвороба Мак-Ардла)] або жирів (при недостатності карнітинпальмитилтрансферази) або недостатність ферменту міоаденілатдеамінази. 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 полімиалгії і поразках 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 фіброміалгії. 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 (коллагено-судинного)» захворювання - прискорення ШОЕ, 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 кілька більш сприятливий, ніж при ПМ. Багато такі хворі позитивно реагують на лікування протизапальними нестероїдними препарат, але все ж більшість з них про-продовжували 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 висипи;
- 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 повного клінічного 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 В),
- зниження ризику комарбідних інфекцій (рівень доказовості С),
- виявлення і своєчасне лікування пацієнтів з найбільшим ризиком вісцеральних ускладнень (інтерстиціального ураження легень (ипсі)).

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 ІЗЛ - проведення КТ грудної клітки і функціональних легеневих тестів в динаміці.

#### *Загальні рекомендації*

1. Лікування пацієнтів ПМ / ДМ повинно проводитися лікарями-ревматологами.
2. У разі наявності іпсі з синдромом фіброзуючого альвеоліту (СФА) за типом Хамман-Річа при антисінтетазном синдромі (АСС) - 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 і інфекційними хворими, уникати фізичних і психо-емоційних перевантажень.
4. Слід рекомендувати пацієнтам виключити фактори, підвищує ризик розвитку побічних ефектів терапії ГК: не вживати солодкі продукти, включаючи мед і солодкі фрукти, що підвищують ризик розвитку стероїдного цукрового діабету, також, виключення гострої їжі, приміненіе гастропротекторів з метою запобігання виразкових ускладнень (рівень доказовості С).
5. Всі пацієнти потребують активної профілактиці та лікуванні глюкокортикоїдного остеопорозу. Підбір антиостеопоретической 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 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 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 при котрій розпочався зниженні рівня КФК, АСТ, АЛТ, зменшенні інтенсивності шкірних проявів, нарас-Британії м'язової сили.
- 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., перегляду морфологічного матеріалу.

- Тривалість ініціальної дози ГК складає, в середньому, 2,5-3 місяця.
- Зниження дози ГК починається при нормалізації рівня КФК в сироватці крові, зникнення спонтанної активності при і-ЕМГ, обсягу рухів і проводиться під строгим клініко-лабораторним контролем. Доза ГК поступово знижується по  $\frac{1}{4}$  дози від вихідної на місяць, в середньому, по  $\frac{1}{2}$  -  $\frac{1}{4}$  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 ЮДМ 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 (не адекватних) доз ГК призначаються всередину, як в гострій період хвороби, так і при її загостренні.

*Потенційні показання до підключення імуносупресивної терапії:*

- Належність хворих до клініко-імунологічним підтипів ПМ / ДМ, особливостю яких є свідомо «поганий відповідь» на терапію ГК: АСС с фіброзирующим альвеолитом, у пацієнтів антитіл до SRP,
- Виразково-некротичний васкуліт,

- Загострення захворювання при зниженні дози ГК,
- Розвиток стероїдрезистентності у хворих, рані отримували малі дози ГК,
- Неефективність ГК протягом 3-х місяців,
- Тяжкі побічні ефекти ГК, лімітуючі призначення адекватної дози ГК (неконтрольовані цукровий діабет або артеріальна гіпертензія, гостра виразка шлунка, множинні остеопоретические переломи)

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

Рекомендації щодо застосування імуносупресивних і біологічних препаратів згруповані нижче відповідно найбільш важким синдромам по органам і системам з урахуванням міжнародного досвіду та відповідно до версій APP і IMACS

*Інтерстиціальне ураження легень (ипсі) з синдромом фіброзуючого альвеоліту (СФА) при АСС*

1. Найбільш важким і недостатньо контрольованим монотерапією ГК при ПМ / ДМ синдромом є АСС, маркується виявленням міозит-специфічних антисінтезних 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 ипсі (за даними КТ і функціональних легеневих тестів - форсірованої життєвої ємності легень (ЖЄЛ), дифузійна здатність легенів (DLCO) і з урахуванням анамнезу (раніше застосовувані імуносупресивні препарати).
3. Основне місце в лікуванні ипсі займає циклофосфамід (ЦФ), призначених 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 розвинути протягом декількох годин або через кілька тижнів після введення) перед терапією ЦФ і протягом 72 годин після його застосування рекомендований рясний питний режим (до 3-х літрів на добу) і застосування засобів, подщелачиваючих сечу. При появі перших ознак геморагічного циститу лікування припиняється (рівень доказовості В).

4. Тривалість ЦФ повинна бути не менше 6 місяців (рівень доказовості С)
5. Контроль ефективності ЦФ здійснюється по динамічній оцінці (1 раз на 6 місяців) форсованої ЖЕЛ, показників DLCO (рівень доказовості А), а також даних КТ легенів.
6. При агресивному перебігу СФА при вираженому зниженні ЖЄЛ і DLCO, а також, у разі неефективності раніше застосовуваної терапії ЦФ, доцільне застосування ритуксимабу.
7. Застосування мофетилу мікофенолату (ММФ) розглядається в якості терапії «другого» ряду в разі неможливості застосування ЦФ або РТМ.

#### *Дисфагія*

1. Порушення ковтання (дисфагія) є фактором ризику аспіраційної пневмонії, перебіг і терапія якої ускладнюється імуноскомпроментірованістю пацієнтів, пов'язаної з терапією високими дозами ГК і цитостатиків.
2. Рекомендовано проведення пульс-терапії ГК (метипред 1000мг) N 3 в поєднанні з пероральним прийомом ГК в адекватній дозі.
3. Важка дисфагія є потенційним показанням для застосування внутрішньовенного імуноглобуліну (ВІГ).

*Коментарі:* - наявність дисфагії у хворих ПМ / ДМ є приводом для проведення більш активного онкопоіска (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 метилпреднізолоном 500-1000мг.



### *Шкірний синдром*

Шкірний синдром при ДМ в поєднанні з проксимальної м'язової слабкістю відображає активність хвороби і, як правило, контролюється ГК в адекватних дозах в гострий період хвороби. При резистентном шкірному синдромі, сохрانياющемся 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 ПМ / ДМ є приводом для проведення більш активної онкопоіска. (Рівень доказовості С).

### *Лихоманка або субфебрилітет*

1. Зустрічається рідко, головним чином при АСС 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 приєднання супутньої інфекції. Необхідно враховувати атипізм течії інфекційних ускладнень на фоні імуносупресивної терапії.

### *Ураження суглобів*

1. Наявність артриту при ПМ / ДМ може бути присутнім на початку хвороби. Артрити входять до складу симптомокомплексу АСС, 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 вимагається. (Рівень доказовості С).

### *Кальциноз м'яких тканин*

1. Кальциноз м'яких тканин найбільш часто присутній (і більш агресивен) при ЮДМ

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 ЮДМ.

3. При ЮДМ, з метою зниження ризику розвитку кальцинозу і його розпространення 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 гетеротопічної кальційобрання не досягається.

6. Для лікування кальцинозу застосовується, також динатрієва сіль етилендіамінотетрауксусної кислоти ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ ), що утворює комплексні сполуки з різними катіонами, в т.ч.с іонами  $\text{Ca}^{2+}$  і сприяє виділенню їх з сечею.

7. Є дані про ефективне запобігання прогресування кальцинозу при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну (ВІГ) протягом 2 днів кожен місяць 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 недостатньо точної ефективності або поганій переносимості перорального прийому препарату, особливо у високих дозах).

2. Азатіопрін 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 хронічеському перебігу хвороби, пов'язаної з неадекватно малою ініціальною дозою ГК (рівень доказовості С).

4. Мікофенолату мофетилу (ММФ). Є дані про ефективність ММФ при ипсі і резистентном шкірному синдромі. Прийом починають з дози 1000 мг / добу

(в 2 прийоми), поступово тітруя 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, вітром-боцитів, 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 підвищення ефектив-шені концентрації АСТ, АЛТ більш ніж в 3 рази від верхньої межі норми, ле-чення необхідно припинити до усунення симптомів токсичності.
- при приєднанні інтеркуррентою інфекції, в т.ч. герпетичної - тимчасова відміна імуносупресивних препаратів до зникнення її ознак.

5. Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну (ВІГ) 2 г / кг 1 раз в місяц протягом 3 місяців є ефективним методом лікування ПМ / ДМ (особливо ЮДМ), резистентного до стандартної терапії. По-ложительний клініко-лабораторний ефект, підтверджений мор-фологічески, доведений М.С. Dalakas в 1993 р. Потенційним показанням для ВІГ є важка дисфагія. Недоліком є коротко-тимчасовість ефекту, що вимагає проведення повторних інфузій. (Рівень доказовості В)

Плазмаферез слід використовувати головним чином у хворих з важким, резистентним до інших методу лікування ПМ / ДМ у поєднанні з ГК і цитотоксических 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, в тому числі , а також, збільшують ризик опортуністичних інфекцій.

2. Є дані про успішне застосування етанерцепта в якості сте-роїдсберегаючої терапії. Дані систематичних оглядів РСІ. (Рівень доказовості С)
3. Застосування блокаторів ко-стимуляції Т-лімфоцитів (абатацепта) у поєднанні з тіосульфат натрію при ЮДМ з виразково-некротичним васкулітом і прогресуючим кальцинозом зробило позитивний ефект у вигляді наростання м'язової сили, відновлення цілісності шкірного покриву, зниження прогресування кальцинозу, що дозволило знизити підтримуючу дозу ГК . Дані систематичних оглядів РСІ (Рівень доказовості С)
4. Особливе місце серед біологічних препаратів, на сьогоднішній день, застосовуваних при ПМ / ДМ, займає використання анти В-клітинної терапії. Накопичено позитивний досвід по застосуванню ритуксимабу (РТМ) у пацієнтів з важким м'язовим поразкою і при АСС з СФА, резистентних до ГК та застосовуваної раніше традиційної цитостомної терапії (Рівень доказовості В).

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

- У випадку застосування РТМ при АСС з СФА, позитивний ефект спостерігався більш, ніж у 70% хворих у вигляді збільшення показників функції зовнішнього дихання: зростання показників ЖЄЛ і DLCO, а також зменшення інфільтратів по КТ грудної клітки.
- Максимальний ефект розвивався через 12 тижнів після першої інфузії

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

1. Складність ведення таких пацієнтів обумовлена розвитком поствоспалітельної фіброзної і жирової інволюції м'язової тканини (при призначенні неадекватною ініціальною дозою ГК).
2. Клінічно - зберігається проксимальна м'язова слабкість, проте показники активності хвороби (рівень КФК, дані та-ЕМГ, біоптата м'язової тканини) не свідчать на користь поточного сприймали лительного 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'язане 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, 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 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 бальних 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, антисінтетазний 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. До етіологічних чинників ССД можна віднести всі, окрім:
  - A. вірусні інфекції;
  - B. ендокринні порушення;
  - C. лікарські засоби
  - D. хламідійна інфекція;
2. Найбільш типовими ураженнями шкіри при ССД є всі, окрім:
  - A. еритематозні плями з локалізацією переважно на обличчі ("метелик");
  - B. телеангіектазії;
  - C. виразки шкіри;
  - D. гіперпігментація та депігментація шкіри обличчя та грудної клітини;
3. Ураження слизових оболонок при ССД клінічно проявляється наступними станами, окрім:
  - A. хронічний кон'юнктивит;
  - B. ерозії та виразки на слизовій оболонці ротової порожнини та носу;
  - C. атрофічний риніт;

- D. фарингіт;
4. Артрит при ССД характеризується наступними критеріями, окрім:
- A. симетричний поліартрит з ураженням дистальних міжфалангових суглобів;
  - B. ексудативно-проліферативний поліартрит;
  - C. розвиток згинальних контрактур;
  - D. фіброзно-індуративні зміни шкіри пальців кистей;
5. CREST-синдром - це поєднання:
- A. кальциноз + синдром Рейно + ендокардит + склеродактилія + телеангіектазії;
  - B. кальциноз+синдром Рейно+езофагіт+склеродактилія+тіреоїдит;
  - C. кальциноз + синдром Рейно + езофагіт + склеродактилія + телеангіектазії;
  - D. синдром Шегрена + синдром Рейно + езофагіт + склеродактилія + телеангіектазії;
6. Великим діагностичним критерієм ССД є:
- A. склеродактилія;
  - B. фотосенсибілізація;
  - C. проксимальна склеродермія;
  - D. остеоліз кінчиків пальців;
7. Одним з малих діагностичних критеріїв ССД є:
- A. склеродактилія;
  - B. фотосенсибілізація;
  - C. проксимальна склеродермія;
  - D. міокардит;
8. Одним з малих діагностичних критеріїв ССД є:
- A. синдром Рейно;
  - B. плеврит;
  - C. нефропатія;
  - D. фіброз базальних відділів легень;
9. Одним з малих діагностичних критеріїв ССД є:
- A. судоми;
  - B. плеврит;
  - C. проксимальна склеродермія;
  - D. остеоліз кінчиків пальців;
10. Рентгенологічною ознакою ураження суглобів при ССД є:
- A. остеоліз;
  - B. витончення субхондральних пластинок;
  - C. остеосклероз;

- D. узури;
11. У хворого дерматомиозитом в біохімічному аналізі крові завжди підвищується:
- A. креатинінфосфокінази
  - B. сечовина
  - C. холестерин
  - D. калій
  - E. білірубін
12. Ознаки, характерні для дерматомиозита:
- A. супраорбитальної набряки і гіперемія шкіри біля очей, різка м'язова слабкість, висока температура;
  - B. «метелик» на обличчі, супраорбитальної набряки і гіперемія шкіри біля очей, остеоліз нігтьових фаланг;
  - C. остеоліз нігтьових фаланг, деформація суглобів, висока температура;
  - D. «метелик» на обличчі, супраорбитальної набряки і гіперемія шкіри біля очей;
  - E. «метелик» на обличчі, деформація суглобів, висока температура.
13. У лікуванні дерматомиозита основне значення має:
- A. преднізолон у високих дозах;
  - B. преднізолон в середніх дозах;
  - C. антиревматичні протизапальні нестероїдні препарати;
  - D. циклофосфан;
  - E. плазмаферез.
14. Діагностичне значення при дерматомиозите має:
- A. висока активність креатинфосфокінази;
  - B. підвищення рівня гострофазових білків;
  - C. помірний лейкоцитоз;
  - D. наявність гемолітичної анемії;
  - E. ревматоїдний фактор.
15. Поразка століття є одним з критеріїв діагностики одного з перерахованих нижче захворювань:
- A. дерматомиозита;
  - B. ревматичної полиміалгії;
  - C. системної склеродермії.
  - D. ревматизму;
  - E. системного червоного вовчака;
16. Патогномонічною проявом дермоміозиту служить:



- А. параорбітальної набряк з ліловою ("геліотропного") еритемою верхньої повіки і синдромом Готтрона (еритемою над п'ястно-фалангових суглобами);
- В. еритема на відкритих ділянках шкіри;
- С. пойкилодермія;
- Д. алопеція;
- Е. синдром Рейно.

### ***VII. Література.***

1. Антелава О.А., Соловьев С.К., Хитров А.Н, Насонов Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии идиопатических воспалительных миопатий. (Исследование литературы.) Русский милосердный журнал 2006,14,8 (260) 627 629.
2. Антелава О.А., Насонов Е.Л. Служба микофенолат мофетила близ идиопатических воспалительных миопатиях. Научно практическая ревматология 2011,3,38 41.
3. Антелава О.А., Касаткина Л.Ф., Гуркина Г.Т., Хитров А.Н., Пикуля Н.В., Штутман В.З., Насонов Е.Л.. Дифференциальная диагностика мышечной слабости. Русский медицинский дневник №14, 2010, 854 862.
4. Бондаренко И.В., Мухин Н.А., Насонов Е.Л. Попадание легких близ полимиозите и дерматомиозите. Интерстициальные заболевания легких. Пособие для врачей. Под редакцией Ильковича М.М., Кокосова А.Н. 274 287. Санкт Петербург. Нордмедиздат 2005.
5. Вест С.Дж. Секреты ревматологии: пер. с англ. М.; СПб., 1999
6. Гехт Б.М., Ильина Н.А. «»; Нервно мышечные болезни «»; «»; Медицина «»; 1982.
7. Ильина Н.И. «»; Миопатические синдромы «»; Клиническая медицина , 1983, N9, буква 30 35.
8. Леманн-Хорн Ф., Лудольф А. Лечение заболеваний нервной системы: Пер. с нем. / Под ред. О.С. Левина М., 2005 С. 309-327
9. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Штутман В.З. Идиопатические воспалительные миопатии // Клинич. Ревматология 1996 №4 С.10-13.
- 10.Насонов Е.Л. Воспалительные заболевания мышц. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. 195 202. Порт. Литера. 2003.
- 11.Насонов Е.Л., Штутман В.З. Лечение идиопатических воспалительных миопатий. Клиническая фармакология, 1995, 4 (2.) 57 63.
- 12.Насонов Е.Л., Штутман В.З, Саложин К.В, Гусева Н.Г., Насонова В.А, Плотц П. Клинико иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий. Клиническая Биомедицина 1995; 2 3 8.
- 13.Ревматические болезни: Руководство для врачей / Под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В. М., 1997 С. 172-182
- 14.Сайкова Л.А., Алексеева Т.М. Хронический полимиозит. СПб., 2000

- 15.Хитров А.Н. Поражение сердца при дерматомиозите и полимиозите. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Белокаменная 1999.
- 16.Dalakas M.C. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis// New Engl. J. Med. 2012. Vol. 325 P. 1487-1498
- 17.Wagner E.Fall liner selt nen//Muskelkrankhet Arch. Heilkd. 1863 №4 S. 288
- 18.Walton J.N., Adams R.D. Polymiositis London, 1938
- 19.Mastaglia F.L., Zilko P.J. Inflammatory myopathies: how to treat the difficult cases // J. Clin. Neurosc. 2011 Vol. 10 №1 P. 99-101
- 20.Christopher-Stine L., Plotz P.H. Adult inflammatory myopathies // Best Practice and Research Clinical Rheumatology. 2010. Vol. 18 №3 P. 331-3441.
- 21.Wortmann R.L. "Diseases of Skeletal Muscle" 1 co 45 57.
- 22.Miller M. Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polymyositis. UpToDate 2004; 12.2
- 23.Stahl, NI, Klippel, JH, Decker, JL. A cutaneous lesion associated with myositis. Ann Intern Med 1979; 91:577
- 24.Lakhanpal, S, Lie, JT, Conn, DL, Martin, WJ II. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: A clinicopathologic analysis of 65 autopsied cases. Ann Rheum Dis 1987; 46:23.
- 25.Love, LA, Leff, RL, Fraser, DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: Myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. Medicine 1991; 70:360.
- 26.Bohan, A, Peter, JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts.) N Engl J Med 1975; 292:403.
- 27.Reichlin, M, Arnett, FC. Multiplicity of antibodies in myositis sera. Arthritis Rheum 1984; 27:1150.
- 28.Love, LA, Leff, RL, Fraser, DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: Myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. Medicine 1991; 70:360.
- 29.Plotz, PH, Rider, LG, Targoff, IN, et al. Myositis: Immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. Ann Intern Med 1995; 122:715.
- 30.Brouwer, R, Hengstman, GJ, Vree Egberts, W, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. Ann. Rheum Dis 2001; 60:116.
- 31.Dalakas M.C. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. Engl.J. Med. 1991, 325, 1487 1498.
- 32.Miller FW, Rider LG, Chung YL, et al, for the International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group, Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies, Rheumatology (Oxford,) 2001, 40,11,1262 1273.).
- 33.Griggs RC, Askanas, V, DiMauro, S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. Ann Neurol 1995, 38:705.
- 34.Tanimoto K., Nakano K., Kano S. et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. J. Rheumatol 1995; 22: 668 574.

35. Targoff I.N., Miller F.W., Medsger T.A. et al. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1997;9, 527-535.
36. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28, 823-832.
37. Nirmalanathan N, Holton JL, Hanna MG. Is it really myositis? Consideration of the differential diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 684-691.
38. Isenberg D.A., Allen E., Farewell V., et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology (Oxford,)* 2004, 43, 1, 49-54.
39. Miller F.W., Rider L.G., Feldman. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 11, 1976-1983.
40. Oddis C.V, Outcomes and disease activity measures for assessing treatments in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2005, 7, 87-93.
41. Lovell D.J., Lindsley C.B., Rennebohm R.M., et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS:) a quantitative tool for the evaluation of muscle function. The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. *Arthritis Rheum.* 1999 42, 10, 2213-2219.
42. Park J.H., Olsen N.J, King L. et al. Use of imaging and P 31 magnetic resonance spectroscopy to detect and quantify muscle dysfunction in the myopathic variants of dermatomyositis. *Arth. Rheum.*, 1995, 38, 68-77.
43. Lovell D.J., Lindsley C.B., Rennebohm R.M., et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS:) a quantitative tool for the evaluation of muscle function. The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. *Arthritis Rheum.* 1999 42, 10, 2213-2219.
44. Joffe MM, Love LA, Leff RL et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993; 94:379.
45. Grau JM, Herrero, C, Casademont J, et al. Cyclosporin A as a first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21:381.
46. Efthimiou P., Schwartzman S, Kagen L. Possible role for TNF Inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006, 13.
47. Hengstelman G.J., van den Hoogen F.H., Barrera P. et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti tumor necrosis factor alpha: preliminary observations. *Eur. Neurol.*, 2003, 50(1), 10-15.
48. Levin T.D. Rituximab in the treatment of dermatomyositis. *Arthr. Rheum.* 2005, 52, 2, 601-607.