

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

**СИСТЕМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ**  
**СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ**  
**У ДІТЕЙ**

*Методичні вказівки для студентів*

Затверджено  
вченою радою ХНМУ.  
Протокол № 11 від 19.11.2015.

**Харків**  
**ХНМУ**  
**2016**

Системні захворювання сполучної тканини у дітей : метод. вказ.  
для студентів / упор. Ю. В. Одинець, В. О. Головачова. – Харків : ХНМУ,  
2016. – 36 с.

Упорядники    Ю. В. Одинець  
                      В. О. Головачова

Клінічна ревматологія як самостійна науково-практична дисципліна сформувалася близько 50 років тому у зв'язку з необхідністю більш поглибленого вивчення хвороб цього профілю, викликаного їх широким розповсюдженням, доцільністю істотного поліпшення діагностики, лікування та профілактики множинних ревматичних хвороб. В основі їх лежить системне або локальне ураження сполучної тканини, а найбільш частим клінічним проявом є суглобовий синдром. Таких патологічних станів налічується більше 80, у зв'язку з чим у всіх країнах світу приділяється велика увага їх номенклатурі та класифікації.

Оскільки в структурі сполучної тканини велику питому вагу становить колаген, ці хвороби назвали колагеновими або колагенозами. Ці терміни в даний час стали раритетними. З'ясувалося, що не тільки патологія колагену визначає сутність хвороб сполучної тканини, але й залучення до процесу всіх її компонентів, тобто дифузне ураження. Тому й була введена нова рубрикація – дифузні захворювання сполучної тканини (ДЗСТ): альтернативна термінологія – "системні захворювання сполучної тканини". Досі змінюється і перелік нозологічних форм, які складають підклас дифузних захворювань сполучної тканини. До групи колагенозів входили раніше ревматизм і ревматоїдний артрит (ювенільний ревматоїдний артрит), які потім були виключені зі складу ДЗСТ, оскільки ревматизм – це системне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі, але розвивається у зв'язку з гострою інфекцією (β-гемолітичний стрептокок групи А), а РА (ЮРА) – хронічне системне сполучнотканинне захворювання з прогресуючим ураженням переважно периферичних суглобів за типом ерозійно-деструктивного поліартриту. Тому в даний час підклас ДЗСТ (дифузних захворювань сполучної тканини) включає групу нозологічних форм, що характеризуються системним типом запалення різних органів і систем, що поєднуються з розвитком аутоімунних та імунокомплексних процесів, а також надмірним фіброзуванням. До підкласу ДЗСТ належать такі хвороби:

- системний червоний вовчак;
- системна склеродермія (системний склероз);
- дифузний (еозинофільний) фасціїт (синдром Шульмана);
- дерматоміозит (поліміозит);
- змішане сполучнотканинне захворювання (синдром Шарпа);
- хвороба (синдром) Шегрена;
- ревматична поліміалгія;
- рецидивуючий поліхондрит і синдром Титце.

Група ДЗСТ зараз об'єднує і розряд нозологічних форм системних васкулітів, які раніше були виключені з розряду ДЗСТ.

Системні васкуліти:

1. Вузликівий періартеріїт.
2. Гранулематозні артеріїти:
  - гранулематоз Вегенера;
  - гігантоклітинний темпоральний артеріїт (хвороба Хортонa);
  - неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаюсу);
  - еозинофільний гранулематозний васкуліт.
3. Гіперергічні васкуліти:
  - геморагічний васкуліт (хвороба Шенлейна-Геноха);
  - синдром Гудпасчера;
  - змішана кріоглобулінемія (кріоглобулінемічна пурпура).
4. Облітеруючий тромбангіїт (хвороба Бюргера).
5. Синдром Бехчета.
6. Хвороба Кавасакі (слизисто-шкірно-залозистий синдром).

Виділення перерахованих захворювань в одну групу визначається низкою положень.

**По-перше**, є одна морфологічна основа, яка об'єднує їх у загальну групу захворювань, загальна патогістологічна ознака – ураження основної речовини сполучної тканини, що і стало приводом для патологоанатомів (*Klemper, Pollaek, Baehr, 1942*) об'єднати їх на основі анатомічної ознаки. З часом виявилось, що страждає не тільки колагеновий комплекс сполучної тканини, але й інші компоненти основної речовини, у зв'язку з чим термін "колагенові хвороби" ("колагенози") був замінений, як уже вказувалося, на інші терміни: "системні захворювання сполучної тканини" і "дифузні захворювання сполучної тканини". При цьому в основі деяких захворювань переважно лежить ураження сполучної тканини шкіри, опорно-рухового апарату, внутрішніх органів (легень, нирок, травного тракту) з переважанням фіброзу і судин за типом облітеруючого ендартеріїту (системна склеродермія). В основі інших – ураження сполучної тканини поперечно-смугастої, гладенької мускулатури, шкіри і судин (дерматоміозит), третє – ураження клітинних елементів, основної речовини і волокон сполучної тканини, мікроциркуляторного русла шкіри, серця, нирок, легенів, ЦНС, суглобів, сухожиль, кісток (системний червоний вовчак), четверте – некротично-запальні зміни сполучнотканинного комплексу кровеносних судин (артерій і вен різного калібру) зі вторинним залученням до патологічного процесу органів і тканин (системні васкуліти).

**По-друге**, дифузні (системні) захворювання сполучної тканини характеризуються появою в крові ідентичних біохімічних зрушень (підвищення рівня  $\alpha_2$ -глобулінів, мукополісахаридів, глікопротеїдів, сілових кислот, серомукоїду, фібриногену, С-реактивного білка та ін.), відображаючи тяжкість ураження сполучної тканини.

**По-третє**, цю групу захворювань об'єднують спільні патогенетичні механізми, в основі яких лежить неухильно прогресуючий процес за участю імунокомплексного або аутоімунного запалення з утворенням ушкоджених органів і тканин імунними комплексами або аутоантитілами до органів, тканин, ядерному, цитозольному матеріалу клітин, нуклеїнових кислот та ін.

Спільними є імунні порушення, зрив імунологічної толерантності, вироблення антитіл до власних імуноглобулінів (наприклад, IgG), до антигенів власних клітин різних органів, до колагену, еластину та інших при провокуючому впливі факторів зовнішнього середовища (метеорологічних факторів, переохолодження, інсоляції), хімічних речовин, сенсibiliзації, впливі "повільних", "слабких" вірусів (онковірусів, ретровірусів, пікорнавірусів), хронічних вогнищ інфекцій в якості тригерів, що викликають формування імунорегуляторних дефектів в організмі.

Певний інтерес являє теорія "молекулярної мімікрії": схожість детермінант оболонки HLA-антигенів і мікроорганізмів зі втратою організму здатності розпізнавати чужорідний антиген, виробляти проти нього антитіла і видаляти антиген, що призводить до персистенції антигену і розвитку імунопатологічних реакцій. У розвитку аутоімунної агресії певне значення мають імуногенетичні фактори (комплекс HLA), сімейна схильність. Тому зростання кількості аутоімунних захворювань у всьому світі та в Україні є тривожним сигналом, ймовірно, пов'язаним із погіршенням екології та зміним генофондом. У результаті аутоімунних реакцій розвивається запалення, що характеризується зазвичай неухильно прогресуючим перебігом, який нерідко призводить до інвалідизації і несприятливих наслідків.

**По-четверте**, при всьому різноманітті патоморфологічних змін у різних нозологічних формах ДЗСТ можна виділити такі характерні загальні зміни:

- 1) мукоїдне набрякання;
- 2) фібринозні зміни;
- 3) гранулематоз та клітинні реакції;
- 4) склероз;
- 5) васкуліти;
- 6) плазматизація тканини (А. Н. Струков, 1962).

**По-п'яте**, при всьому різноманітті клінічних симптомів і синдромів із виразними ознаками запалення і його гіперергічною спрямованістю (проявами сенсibiliзації, симптомами алергії) відзначається спільність клінічних проявів ДЗСТ (табл. 1).

**Диференційно-діагностичні ознаки основних ревматичних хвороб**  
*(В. Н. Коваленко, П. П. Гуйда, І. К. Латогуз, 1999)*

Органи та системи	Захворювання					
	ГРЛ	РА	СЧВ	ССД	ДМ	ВП
Шкіра та слизові оболонки	Кільцеподібна і вузлувата еритема, ревматичні вузлики	Кільцеподібна і вузлувата еритема, ревматичні вузлики, пальмарна еритема	Еритема обличчя ("метелик"), уртикарний і папулезно-некротичний висип, трофічні порушення, еритематозні плями, виразки, білясті бляшки на слизовій оболонці порожнини рота	Щільний набряк, індурація, атрофія, гіперпігментація, телеангіектазії, трофічні порушення, сухість шкіри і слизових оболонок (синдром Шегрена)	Стійка яскраво-червона або пурпурно-лілова еритема, щільний або м'який набряк шкіри ("дерматоміозитичні окуляри"), капілярити долонь і пальцевих подушечок	Підшкірні вузлики, ливедо, геморагічна пурпура
Локомоторийний апарат	Ураження великих і середніх суглобів, симетричність, "летючість", доброякісність течії (відсутність деформацій)	Ураження переважно дрібних суглобів, виражений і стійкий больовий синдром, скутість, ранній розвиток деформації суглобів, руйнування хряща і кісток, узури кісток, звуження суглобової щільності	Поліартралгії, рідко – деформація суглобів	Поліартралгії, ревматоїдноподібний поліартрит, псевдоартрит	Порушення функції суглобів внаслідок м'язової патології, можуть бути поліартралгії	Переважно ураження великих суглобів нижніх кінцівок, поліартралгії, рідко – артрит
Остеоліз	Відсутній	Відсутній	Відсутній	Характерний	Відсутній	Відсутній
Судини	Васкуліти	Васкуліти, іноді – синдром Рейно	Васкуліти, часто – синдром Рейно	Синдром Рейно	Васкуліти	Генералізовані васкуліти
М'язи	Міальгії, міозит	Атрофія м'язів поблизу уражених суглобів, міозит	Міальгії, міозит	Міальгії, фіброзуючий інтерстиціальний міозит, істинний міозит	Важкий (часто некротичний) панміозит, міальгії, різка м'язова слабкість	Міальгії, частіше в литкових м'язах
Кальциноз	Відсутній	Відсутній	Відсутній	Характерний	Характерний	Відсутній
Органи дихання	Пневмонії, плеврит	Пневмонії, плеврит, ревматичні вузлики у легенях	Пневмонії, лопус-пневмоніт, плеврит	Базальний пневмосклероз, легенева гіпертензія, плеврит	Гіпостатичні аспираційні пневмонії, може бути легеневий склероз	Синдром бронхіальної астми, судинні пневмонії, інтерстиціальні пневмонії

Органи та системи	Захворювання					
	ГРЛ	РА	СЧВ	ССД	ДМ	ВП
Серце	Міокардит, ендокардит з частим розвитком вад серця, перикардит, ендокардит, панкардит	Дистрофія міокарда, рідше – міокардит, ендокардит, перикардит	Перикардит, міокардит, ендокардит (можуть бути вади серця)	Інтерстиціальний міокардит (міокардоз), склеродермічний кардіосклероз, ендокардит (рідко – вади серця), перикардит	Осередковий і дифузний міокардит, дистрофія міокарда, кардіосклероз	Коронарити (стенокардія, інфаркт міокарда), артеріальна гіпертензія
Шлунково-кишковий тракт	Гастрит, гепатит, рідко – гепатолієнальний синдром. У дітей – абдомінальний синдром	Гіпокінезія стравоходу, гастрит	Абдомінальний синдром, асцит, перивісцерити, гепатолієнальний синдром	Гіпотонія стравоходу, езофагіт, дисфагія (з труднощами ковтання щільної їжі). Шлунково-стравохідний рефлекс, гіпотонія шлунка, кишечника, дуоденіт, синдром порушення всмоктування, гепатолієнальний синдром	Дисфагія	Абдомінальний синдром
Нирки	Вогнищевий нефрит, дифузний гломерулонефрит	Амілоїдоз нирок, вогнищевий нефрит, дифузний гломерулонефрит, пієлонефрит	Люпус-нефрит, ізольований сечовий синдром, нефротичний синдром, пієлонефритичний синдром	Гостра склеродермічна нефропатія (склеродермічний нирковий криз), хронічна склеродермічна нефропатія	Вогнищевий нефрит, дифузний гломерулонефрит	Нефропатія зі стійкою артеріальною гіпертензією, нефротичний синдром, інфаркти нирок
Нервова система	Церебральний ревмovasкуліт, енцефаліт, неврити. У дітей - мала хорія	Мононеврити	Астеновегетативний синдром, поліневрит, менінгоенцефалополірадикулонефрит, нейропсихічні порушення	Гостра склеродермічна нефропатія (склеродермічний нирковий криз), хронічна склеродермічна нефропатія	Рідко – поліневрит	Множинні асиметричні мононеврити, менінгоенцефаліти, вогнищеві ураження головного мозку
Лихоманка	Субфебрильна, рідко – підвищення до 38 °С	Субфебрильна, може підвищуватися до 38–39 °С	Висока, стійка (39–40 °С)	Субфебрильна, може підвищуватися до 38–39 °С	Субфебрильна, може підвищуватися до 38–39 °С	Висока, стійка
Схуднення	Не характерно	Може виявлятися	Може виявлятися	Характерно (до 20–30 кг)	Не характерно	Характерно (до 20–30 кг)
LE-клітини	–	Можуть виявлятися	50–80 %	Можуть виявлятися	–	Можуть виявлятися
Ревматоїдний фактор	–	70–85 %	Може виявлятися	Може виявлятися	–	Може виявлятися
Анемія	–	++	Часто – гіпохромна, рідко – гемолітична	+	–	+

З табл. 1 видно, що для захворювань клінічної ревматології та інших ДЗСТ властиві такі фактори:

- полісистемність;
- поліорганність ураження;
- прояви алергії;
- лихоманка;
- схуднення.

Можливо виділити **найбільш важливі загальні клінічні ознаки колагенозів (ДЗСТ):**

1. Тривалий поліциклічний прогресуючий перебіг, який часто приводить до несприятливого результату.

2. Стійка лихоманка неправильного типу, іноді з ознобом, яка пов'язана, зокрема, з тривалим всмоктуванням продуктів деструкції сполучної тканини.

3. Клінічні ознаки алергії і паралергії, які проявляються головним чином у можливості розвитку хвороби після деяких сенсibiliзуючих впливів і в загостренні після впливу найрізноманітніших чинників (охолодження, інфекції, травми, деякі медикаменти, фізіотерапевтичні процедури та ін.). Сюди ж належать аутоімунні гематологічні розлади (цитопенії, гемолітична анемія), алергічний нестійкий висип, мігруючі оборотні артрити.

4. Виражене схуднення (у поєднанні з анорексією або без неї) і часті трофічні порушення.

5. Системність ураження похідних сполучної тканини, відображенням чого є надзвичайний поліморфізм клінічної картини. Слід підкреслити частоту уражень шкіри, слизових і суглобів. Так, артрити або артралгії зустрічаються майже у всіх хворих. Гіперплазія тканини призводить до збільшення селезінки і лімфатичних вузлів (іноді й печінки).

6. Сприятливий ефект лікування антиалергічними засобами, в першу чергу гормонами (АКТГ і група кортизону) (Е. М. Тарєєв, 1965).

**Критерії діагностики найбільш значущих представників ДЗСТ у дітей**

### **Системний червоний вовчак (СЧВ) (М32)**

СЧВ – системне захворювання сполучної тканини, яке розвивається на основі генетично зумовленої недосконалої імунорегуляторних процесів, що призводить до утворення величезної кількості антитіл до власних клітин та їх компонентів і сприяє виникненню імунокомплексного запалення, наслідком якого є ураження багатьох органів і систем.

Основа СЧВ складають аутоімунні порушення, які проявляються зривом імунологічної толерантності і розвитком аутоімунної агресії з розвитком імунокомплексного запалення, при цьому спостерігається генералізоване ураження судин в основному мікроциркуляторного русла, де осідають імунні комплекси, з розвитком функціональних і морфологічних



змін у шкірі, серці, нирках, легенях, ЦНС, м'язах, суглобах, сухожиллях, кістках (Т. Н. Костюріна, 2005).

**Етіологія системного червоного вовчака (Т. Бенца, 2005):**

1. Вірусні та / або бактеріальні інфекції:

– часте виявлення вірусу Епштейна–Барра, що володіє тропністю до В-лімфоцитів, а також В-лімфоцитів, що містять вірус;

– виявлення "молекулярної мімікрії" вірусних білків і "вівчакових" аутоантигенів: пептидна послідовність протеїну Sm людини гомологічна такої одного з протеїнів вірусу Епштейна–Барра, що може призводити до формування перехресних аутоантитіл проти протеїну Sm і є одним із поширених імунопатологічних феноменів при СЧВ :

– виявлення здатності бактеріальної ДНК стимулювати синтез антиядерних аутоантитіл;

– стимулювання апоптозу (програмованої загибелі) клітин шкіри ультрафіолетовим опроміненням.

2. Генетична схильність :

– захворюваність на СЧВ у монозиготних близнюків – 60 % і більше;

– висока поширеність СЧВ (5–12 %) серед кровних родичів хворих;

– часта (більше ніж у 1/3 випадків) наявність у практично здорових родичів хворих на СЧВ імунологічних порушень, зокрема гіпергаммаглобулінемії, антиядерних і антилімфоцитарних антитіл та ін.;

– взаємозв'язок СЧВ із генетично обумовленим дефіцитом окремих компонентів системи комплементу (С2 і С4), дефіцитом природних кілерів (NK-клітин), порушенням кліренсу імунних комплексів і TNF- $\alpha$ ;

– збільшення частоти носія генів головного комплексу гістосумісності HLA-A 11, В8, В35, DR2, DR3.

3. Порушення гормональної регуляції:

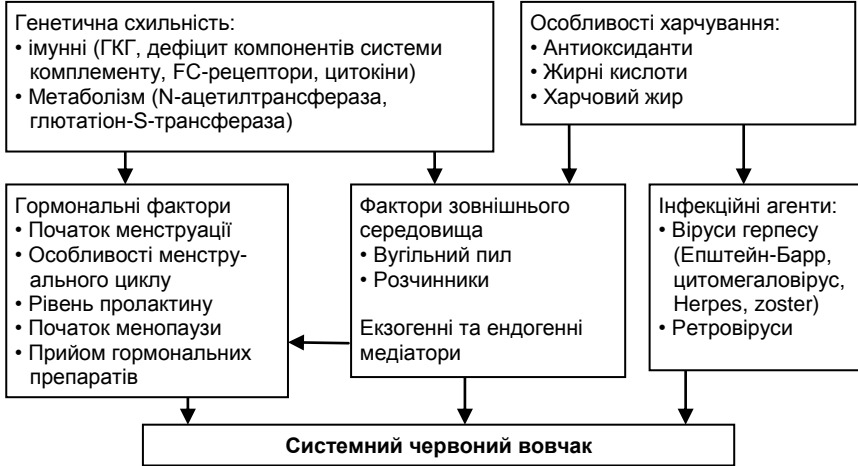
– у жінок репродуктивного віку, які страждають на СЧВ, – надлишковий синтез естрогенів і пролактину, стимулюючих імунну відповідь, і знижений вміст андрогенів, що володіють імуносупресивною активністю;

– у чоловіків, які страждають на СЧВ, – гіпоандрогенемія і гіперпродукція пролактину.

Роль взаємодії зазначених факторів у реалізації клінічних проявів СЧВ представлена в *табл. 2*.

Таблиця 2

**Взаємодія генетичних і "тригерних" чинників  
в етіології системного червоного вовчак  
(за Cooper GC та ін., 1998, у модифікації Т. Бенца, 2005)**



**Діагностичні критерії СЧВ (ACR, 1997):**

1. Еритема-"метелик".
2. Дискоїдний вовчак.
3. Фотосенсибілізація.
4. Виразки порожнини рота.
5. Артрит.
6. Серозит: плеврит, перикардит.
7. Ураження нирок: персистуюча протеїнурія, циліндрурія.
8. Ураження нервової системи: судоми або психоз.
9. Гематологічні зміни:
  - лейкопенія (менше 4 000/мм<sup>3</sup>);
  - лімфопенія (менше 1 500/мм<sup>3</sup>);
  - тромбоцитопенія (менше 100 000/мм<sup>3</sup>).
10. Імунологічні порушення:
  - анти-ДНК (антитіла до нативної ДНК у високому титрі);
  - анти-Sm (присутність антитіл до Sm ядерного антигену);
  - виявлення антифосфоліпідних антитіл на підставі:
    - високого рівня Ig або Ig антикардіоліпінових антитіл;
    - виявлення антикоагулянту червоного вовчак;
    - хибнопозитивна серологічна реакція на сифіліс протягом 6 міс;
11. Антиядерні антитіла.

За наявності 4 і більше з 11 вищеназваних критеріїв можна поставити діагноз СЧВ.

#### **Лабораторні показники при СЧВ.**

▪ збільшення ШОЕ – реєструється часто, але погано корелює з активністю захворювання;

▪ лейкопенія (зазвичай лімфопенія) – корелює з активністю захворювання;

▪ гіпохромна анемія – розвивається при хронічному захворюванні, прихованій шлунковій кровотечі, прийомі деяких лікарських засобів;

▪ кумбс – позитивна гемолітична анемія, розвивається рідко;

▪ ромбоцитопенія – зазвичай спостерігається у хворих з антифосфоліпідним синдромом, дуже рідко виникає аутоімунна тромбоцитопенія, пов'язана з синтезом антитіл до тромбоцитів;

▪ протеїнурія, гематурія, лейкоцитурія – вираженість залежить від клініко-морфологічного варіанту вовчакового нефриту;

▪ порушення біохімічних показників неспецифічні і залежать від переважаючого ураження внутрішніх органів у різні періоди хвороби, збільшення С-реактивного білка не характерно, в більшості випадків відображає розвиток супутньої інфекції;

▪ антинуклеарний (АНФ) або антиядерний фактор виявляють у 95 % хворих на СЧВ (зазвичай у високому титрі), відсутність АНФ ставить під сумнів діагноз СЧВ;

▪ антитіла до двоспіральної ДНК виявляють у 20–70 % хворих, вони відносно специфічні, підвищення їх рівня корелює з активністю захворювання і розвитком вовчакового нефриту. Антитіла до гістонів більш характерні для лікарського вовчака, ніж для СЧВ;

▪ антитіла до РНК молекул:

✓ антитіла до Sm, які виявляють у 10–30 % хворих;

✓ антитіла до малого ядерного рибонуклепротеїну (РНП) частіше визначають у хворих із проявами змішаного захворювання сполучної тканини (феноменом Рейно, міозитом, щільним набряком кистей та ін.);

✓ антитіла до Ro/SS-A поєднуються з лимфопенією, тромбоцитопенією, фотодерматитом, легеним фіброзом, синдромом Шегрена;

✓ антитіла до La/SS-B часто виявляють разом з антитілами до Ro, але їх клінічне значення неясно;

▪ антитіла до фосфоліпідів (хибнопозитивна реакція Вассермана, вовчаковий антикоагулянт) характерні для антифосфоліпідного синдрому;

▪ LE-клітини, циркулюючі імунні комплекси виявляють у багатьох хворих, проте їх клінічне значення неясно.

Зниження загальної гемолітичної активності комплементу (СН50) і його окремих компонентів (С3 і С4) спостерігають у хворих із вовчаковим нефритом, воно корелює з активністю (особливо С3) нефриту. Зниження загальної гемолітичної активності СН50 (і окремих білків системи комплементу) може бути обумовлено генетично детермінованим дефіцитом.

**Критеріями несприятливого прогнозу при ВКВ є:**

- дебют захворювання у віці до 20 років;
- висока активність запального процесу;
- ураження центральної нервової системи;
- прогресування вовчакового гломерулонефриту.

Діагноз формують згідно з класифікацією СЧВ (табл. 3).

**Таблиця 3**

**Клінічна класифікація СЧВ (В. А. Насонова, 1972–1989,  
в модифікації В. М. Коваленко, Н. М. Шуба, 2004)**

Характер перебігу хвороби	Гострий. Підгострий. Хронічний. Рецидивуючий поліартрит. Синдром дискоїдного вовчака. Синдром Рейно. Синдром Верльгофа. Синдром Шегрена. Антифосфоліпідний синдром	
Ступінь активності процесу	0 (відсутня). I (мінімальна). II (помірна). III (висока)	
Клініко-морфологічна характеристика уражень	Шкіра	Симптом "метелика". Капілярити. Ексудативна еритема, пурпура. Дискоїдний вовчак. Ретикулярне ливедо
	Суглоби	Артралгії. Поліартрит (гострий, підгострий, хронічний)
	Серозні оболонки	Плеврит. Перикардит (випотний, сухий, адгезивний). Перигепатит. Полісерозит
	Серце	Міокардит. Ендокардит. Недостатність мітрального клапана. Міокардіофіброз. Міокардіодистрофія
	Легені	Гострий, хронічний пневмоніт. Пневмосклероз
	Нирки	Люпус-нефрит нефротичного або змішаного типу. Пієлонефритичний синдром. Сечовий синдром
	Нервова система	Менингоенцефалополірадікулоневрит. Поліневрит Інсульт та інфаркт мозку. Васкуліт судин головного мозку

**Приклад формулювання діагнозу:**

СЧВ: гострий перебіг; активна фаза, активність III ст., з ураженням шкіри ("метелик"), суглобів (поліартрит), серозних оболонок (ексудативний плеврит, перикардит), нирок (люпус-нефрит нефротичного типу), нервової системи (церебральний васкуліт з епілептиформним синдромом).

**Дерматополіміозит (ДПМ)**

ДПМ – системне запальне захворювання з переважним ураженням скелетної мускулатури, гладенької мускулатури і шкіри.

**Діагностичні критерії дерматоміозиту (Tanimoto та ін., 1995):**

- синдром Готтрона;
- пурпурно-лілова набрякла еритема верхньої повіки ("дерматоміозитні окуляри");
- капілярит.

**Шкірні критерії**

1. Геліотропний висип. Пурпурно-лілова набрякла еритема верхньої повіки ("дерматоміозитні окуляри") – своєрідний ліловий "геліотропний" параорбітальний набряк.

2. Ознака (синдром) Готтрона. Пурпурно-червона атрофічна еритема на розгинальній поверхні суглобів пальців.

3. Еритема шкіри розгинальної поверхні суглобів кінцівок.

Нерідко трофічні порушення у вигляді сухості шкіри, поздовжньої смугастості і ламкості нігтів, випадіння волосся та ін.

Приблизно у половини хворих відзначається одночасне ураження слизових оболонок у вигляді кон'юнктивіту, стоматиту, іноді супроводжується підвищеною саливацією, гіперемією, набряком зів, істинних головних зв'язок.

### ***Критерії поліміозиту:***

1. Слабкість у проксимальних групах м'язів верхніх та нижніх кінцівок і тулуба – основна діагностична ознака захворювання. Характерний розвиток важкого, нерідко некротичного міозиту з переважним ураженням проксимальних відділів кінцівок, плечового і тазового пояса, шиї, спини, глотки, верхніх відділів стравоходу, сфінктерів. Відзначаються болі в м'язах, щільність і збільшення об'єму уражених м'язів, болючість при пальпації, підвищена стомлюваність і прогресуюча м'язова слабкість – хворий не може самостійно встати, сісти, підняти ногу на сходинку (симптом "автобуса"), одягнутися (симптом "сорочки"), зачесатися, легко падає при ходьбі. При ураженні м'язів шиї і спини хворі не можуть відірвати голову від подушки або утримати її сидячи (голова падає на груди), не можуть самостійно сісти і піднятися з ліжка. Ураження глоткових м'язів – дисфагія. Наявне ураження м'язів діафрагми і міжреберних м'язів – обмеження дихання і можливість розвитку пневмонії, ураження м'язів гортані – носовий відтінок голосу, охриплість.

2. Підвищення рівня сироваткової креатинкінази або альдолази.

3. Спонтанні м'язові болі.

4. Зміни на електроміограмі. Поліфазні потенціали короткої тривалості, спонтанні фібриляції.

5. Позитивний тест на анти-Jo1 (гістидил-тРНК-синтеза) антитіла.

6. Недеструктивні артрити і артралгії.

7. Ознаки системного запалення:

– лихоманка  $> 37^{\circ}\text{C}$ ;

– підвищення рівня СРБ, ШОЕ  $> 20$  мм/год за Уестергрином.

8. Дані мікроскопії біопсійного матеріалу. Запальна інфільтрація скелетної мускулатури з дегенерацією і некрозом м'язових фібрил, ознаки активного фагоцитозу і регенерації.

За наявності одного і більше шкірного критерію і не менше 4 критеріїв поліміозиту можна поставити діагноз ДПМ.

Чутливість складає 94,1 %, специфічність – 90,3 %. Діагноз захворювання формують згідно з класифікацією дерматомиозиту (табл. 4).

## Клінічна класифікація дерматоміозиту

Форма	Поліміозит ідіоматичний. Дерматоміозит ідіоматичний. Поліміозит (дерматоміозит), пов'язаний із пухлинами. Поліміозит (дерматоміозит), сполучений із васкулітами (дитячий). Oeverlap-синдром (перехресний). Антисинтетазний синдром	
Перебіг	Гострий. Підгострий. Хронічний	
Ступінь активності	0 (відсутня). I (мінімальна). II (помірна). III (висока)	
Клініко-морфологічна характеристика уражень	М'язи	Міозит. Міопатія
	Шкіра	Кальциноз, телеангіектазії. Специфічні – еритема шиї ("декольте"), синдром Готтрона, геліотропний періорбітальний набряк та ін.
	Система травлення	Езофагіт. Порушення ковтання. Дисфагії. Псевдобульбарний синдром та ін.
	Суглоби	Артралгії. Поліартрит дрібних та великих суглобів
	Нервова система	Полінейропатія
	Нирки	Гломерулонефрит

**Приклад формулювання діагнозу:**

Ідіоматичний дерматополіміозит, гострий перебіг, активна фаза, III ступеня активності, з ураженням м'язів грудної клітки, ковтальних м'язів із проявами дисфагії, м'язів верхніх і нижніх кінцівок, параорбітальний набряк, синдром Готтрона в ділянці колінних і п'ястно-фалангових суглобів, поліартрит суглобів кистей, СФН II ст., фіброзуючий альвеоліт, ДН III, кардіопатія, СН ІІА, ФК III, полінейропатія за типом синдрому "рукавичок" (В. Н. Коваленко та ін., 2004)

**Системна склеродермія (ССД)**

ССД – системне захворювання сполучної тканини, для якого характерні прогресуючий фіброз і поширена судинна патологія за типом облітеруючої мікроангіопатії, що призводить до розвитку генералізованого синдрому Рейно, індуративних змін шкіри, уражень опорно-рухового апарату і внутрішніх органів (легень, серця, нирок, травного каналу) (Гусєва Н. Г., 1993; Seibold J.R., 1993).

**Основні діагностичні критерії***Периферичні*

1. Синдром Рейно.
2. Склеродермічне ураження шкіри.
3. Суглобово-м'язовий синдром (з контрактурами).
4. Отоліз.
5. Кальциноз.

*Вісцеральні*

1. Базальний пневмосклероз.
2. Великовогнищевий кардіосклероз.
3. Склеродермічне ураження травного тракту.
4. Гостра склеродермічна нефропатія.

### *Лабораторні:*

Специфічні АНА (анти-СКЛ-70 і АЦА)

### *Додаткові діагностичні критерії*

*Периферичні:* гіперпигментація шкіри; телеангіоектазії; трофічні порушення; поліартралгії; поліміалгії; поліміозит.

*Вісцеральні:* лімфаденопатія; полісерозит (частіше адгезивний); хронічна склеродермічна нефропатія; поліневрит; ураження WУС.

*Загальні:* втрата маси тіла (більше 10 кг); лихоманка (частіше субфебрильна).

*Лабораторні:* збільшення ШОЕ (більше 20 мм/ч); гіперпротеїнемія (більше 85г/л); гіпергаммаглобулінемія (більше 23 %); антитіла до ДНК або АНФ; РФ.

**Класифікація склеродермії (склеродермічної групи хвороб)**  
(Гусєва Н. Г., 1993).

1. Системна склеродермія (прогресуючий системний склероз):
    - дифузна склеродермія (dSSc);
    - лімітована склеродермія (ISSc);
    - перехресний (overlap) синдром: ССД + ДМ та ін.
  2. Осередкова склеродермія:
    - бляшкова (morphea);
    - лінійна (типу "удар шаблею", геміформа).
  3. Дифузний еозинофільний фасціт.
  4. Склеродерма Бушке.
  5. Локалізований системний склероз.
  6. Індукована склеродермія:
    - хімічна, лікарська (кремнієвий пил, хлорвініл, органічні розчинники, блеоміцин та ін.);
    - вібраційна (асоційована з вібраційною хворобою);
    - метаболічна, спадкова (порфірія), фенілкетонурия, амілоїдоз, синдроми Вернера і Ротмунда, склеромікседема та ін.;
    - імунологічна ("ад'ювантна хвороба", хронічна реакція відторгнення трансплантата);
    - паранеопластична або пухлино-асоційована склеродермія.
- Робоча класифікація ССД (В. Н. Коваленко, П. П. Гуйда, І. К. Латогуз, 1999) дана в табл. 5.*

### *Лабораторна діагностика ССД*

- Антитопоізомеразні антитіла (у 30 % хворих при дифузній ССД).
- Високий рівень антицентромерних антитіл (70–80) при ССД

1. Типові для склеродермії антинуклеарні антитіла (на клітинах Нер-2 позитивні в понад 95 % випадків):

- анти-DNS – топоізомераза;
- антицентромерна;
- анти-Fibrillarin;
- анти-Th (То);

- анти-PmSc;
- анти-RNS I, II, III;
- анти-ul-nRNP;
- анти-Ku.

2. CREST-синдром:

- C – кальциноз шкіри;
- R – феномен Рейно;
- E – порушення прохідності стравоходу;
- S – склеродактилія;
- T – телеангіоектазія.

Таблиця 5

**Робоча класифікація ССД**  
(В. Н. Коваленко, П. П. Гуйда, І. К. Латогуз, 1999)

Характер перебігу	Стадії розвитку	Ступінь активності
Гострий (швидко прогресуючий перебіг).	I (початкова).	0 (активність відсутня).
Підгострий.	II (генералізована).	I (низька).
Хронічний	III (термінальна)	II (помірна).
		III (висока)
<b>Клінічна форма*</b>		
Дифузна склеродермія (dSSc). Лімітована склеродермія (lSSc). Перехресний (overlap) синдром: ССД + ДМ та ін.		
* За наявності ураження серця, легень, нирок та опорно-рухового апарату рекомендується зазначати функціональний стан (H0, H1, HII, HIII) відповідно до існуючих класифікацій		
<b>Клініко-морфологічна характеристика*</b>		
Шкіра та судини	Щільний набряк, індурація, атрофія, гіперпігментація. Телеангіектазії. Синдром Рейно. Виразки	
Опорно-руховий апарат	Поліартрит (ексудативний або фіброзно-індуративний), контрактури. Поліміозит. Кальциноз. Остеоліз	
Серце	Інтерстиційний міокардит. Кардіосклероз. Вада серця (яка). Перикардит	
Легені	Інтерстиційна пневмонія. Фіброзуючий альвеоліт Двобічний базальний пневмосклероз (компактний або кістозний)	
Травний тракт	Езофагіт, дуоденіт, коліт. Синдром порушення всмоктування	
Нирки	Гостра нефропатія (склеродермічний нирковий криз). Хронічна нефропатія	
Нервова і ендокринна системи	Тригемініт. Полінейропатія. Гіпотиреоз та ін.	
* З урахуванням поширеності та характеру ураження шкіри		

**Лабораторна діагностика ССД**

- Антитопоізомеразні антитіла (у 30 % хворих при дифузній ССД).
- Високий рівень антицентромерних антитіл (70–80) при ССД

1. Типові для склеродермії антинуклеарні антитіла (на клітинах Нер-2 позитивні в понад 95 % випадків):

- анти-DNS – топоізомераза;
- анти-центромерна;
- анти-Fibrillarin;
- анти-Th (To);
- анти-PmSc;
- анти-RNS I, II, III;
- анти-ul-nRNP;
- анти-Ku.



## 2. CREST-синдром:

С – кальциноз шкіри;

R – феномен Рейно;

E – порушення прохідності стравоходу;

S – склеродактилія;

T – телеангіоектазія.

### **Приклад формулювання діагнозу:**

ССД: хронічний перебіг, II стадія розвитку (генералізована), активність I ст., з ураженням шкіри (набряк, індурація, гіперпігментація), судин (синдром Рейно), суглобів (склеродактилія), легенів (базальний пневмо-склероз, ДН I), стравоходу (езофагіт).

### **Системні васкуліти (СВ)**

СВ – група захворювань із подібним патогенезом, в основі розвитку яких лежать поширені некротично-запальні зміни кровоносних судин (артерій і вен різного калібру) зі вторинним залученням органів і тканин до патологічного процесу.

Серед механізмів розвитку захворювання велике значення мають імунні порушення. У судинній стінці хворих виявляють відкладення імуноглобулінів і комплементу. У розвитку СВ має значення і генетично детермінована імунна реактивність, яка проявляється дефектом імунної відповіді і зміненою реактивністю стінки судин, що підтверджується наявністю певних антигенів тканинної сумісності – HLA (*Яругін Н. Є. та ін., 1980; Scott D., 1986*). Наявність численних судин різного калібру в організмі і різноманітний характер гістоморфологічних змін їх при залученні до запального процесу (вузликового, гранулематозного, некротичного типу та ін.) зумовило наявність численних класифікацій системних васкулітів (*табл. 6–8*).

**Таблиця 6**

### **Класифікація системних васкулітів (Інститут ревматології Російської АМН)**

M30	Вузликівий поліартеріїт і споріднені стани
M30.0	Вузликівий поліартеріїт
M30.1	Поліартеріїт з ураженням легень (синдром Чарга-Стросса). Алергічний гранулематозний ангіїт
M30.2	Ювенільний поліартрит
M30.3	Слизисто-шкірний лімфомодулярний синдром (Кавасакі)
M30.8	Інші стани, які пов'язані з вузликовим поліартеріїтом: мікроскопічний поліангіїт
M31	Інші некротизуючі васкуліти
M31.3	Гранулематоз Вегенера, некротизуючий респіраторний гранулематоз
M31.4	Артеріїт Такаясу
M31.5	Гігантоклітинний артеріїт з ревматичною поліміалгією
M31.8	Інші уточнені некротизуючі васкуліти: геморагічний васкуліт (пурпура Шенлейна–Геноха), есенціальна криоглобулінемічна пурпура, облітеруючий тромбангіїт, хвороба Бехчета
M31.9	Некротизуючі васкуліти не уточнені: поліангіїтний перехресний синдром, шкірний лейкоцитопластичний васкуліт

Таблиця 7

## Класифікація системних васкулітів (1994)

Первинні васкуліти	Вторинні васкуліти	Васкулопатії (псевдоваскуліти)
<p>Васкуліти з переважним ураженням судин великого, середнього і дрібного калібрів.</p> <p>Артеріїт Такаясу.</p> <p>Гігантоклітинний (скроневий) артеріїт.</p> <p>Ізольований ангіїт центральної нервової системи.</p> <p>Васкуліти з переважним ураженням судин середнього і дрібного калібрів.</p> <p>Вузликовий поліартеріїт.</p> <p>Синдром Чарга-Стросса.</p> <p>Гранулематоз Вегенера.</p> <p>Васкуліти з переважним ураженням судин дрібного калібру.</p> <p>Мікроскопічний поліангіїт.</p> <p>Пурпура Шенлейна-Геноха.</p> <p>Шкірний лейкоцитопластичний васкуліт.</p> <p>Змішані стани.</p> <p>Облітеруючий тромбангіїт.</p> <p>Синдром Когана.</p> <p>Хвороба Кавасаки</p>	<p>Інфекційні ангіїти.</p> <p>Васкуліти при ревматичних хворобах.</p> <p>Лікарський васкуліт.</p> <p>Васкуліти при змішаній криоглобулінемії.</p> <p>Васкуліт, що асоціюється з пухлинами.</p> <p>Гіпокомплементаційний уртикарний васкуліт.</p> <p>Васкуліти при пересадці органів</p>	<p>Ураження судин при ендокардиті.</p> <p>Синдром Снеддона</p>

Таблиця 8

Класифікація системних васкулітів (1994)  
(Чейпелхільська міжнародна конференція)

Системні васкуліти судин		
великого калібру	середнього калібру	дрібного калібру
<p>Гігантоклітинний (скроневий) артеріїт.</p> <p>Артеріїт Такаясу</p>	<p>Вузликовий поліартеріїт (класичний).</p> <p>Хвороба Кавасаки</p>	<p>Гранулематоз Вегенера.</p> <p>Синдром Чарга-Стросса.</p> <p>Мікроскопічний поліангіїт (періартеріїт).</p> <p>Пурпура Шенлейна-Геноха.</p> <p>Есенціальний криоглобулінемічний васкуліт.</p> <p>Шкірний лейкоцитопластичний васкуліт</p>

Клінічно найбільш зручна в практичному застосуванні, очевидно, класифікація системних васкулітів Чейпелхільської міжнародної конференції 1994 року.

**Вузликовий поліартеріїт (ВП) (M30.0)**

**ВП** – некротизоване запалення середніх і дрібних артерій без гломерулонефриту або васкуліту артеріол, капілярів і венул. (*J. C. Jennette et al., 1994*).

Таблиця 9

**Основні синдроми та допоміжні діагностичні ознаки  
вузликового поліартеріїту залежно від стадії хвороби  
(Е. Н. Семенкова, 1988)**

Ознаки	Рання стадія	Розгорнута стадія
Основні синдроми	Лихоманка, виснаження. Міалгії, лейкоцитоз. Збільшення ШОЕ, артралгії (артрити)	Ураження нирок. Артеріальна гіпертонія. Множинні мононеврити. Абдомінальний синдром
Допоміжні ознаки	Еозинофілія, анемія. Диспротеїнемія. Нbs-антиген. Ревматоїдний фактор	Коронарит. Пневмоніт. Бронхіальна астма

**Діагностичні критерії ВП (ACR, 1990):**

1. Втрата 4 кг маси тіла і більше з моменту захворювання, яка не пов'язана з дотриманням дієти чи іншими факторами ("хлоротичний маразм").
2. Сітчасте ліведо. Сітчастий малюнок шкіри тулуба і кінцівок.
3. Біль або підвищена чутливість у яечках, які не пов'язані з інфекцією, травмою або іншими причинами.
4. Дифузна міалгія (за винятком м'язів плечового і тазового поясів), м'язова слабкість, підвищена чутливість м'язів гомілок.
5. Мононевропатія або полінейропатія.
6. Діастолічний артеріальний тиск  $\geq 90$  мм рт. ст., розвиток гіпертензії з діастолічним артеріальним тиском  $\geq 90$  мм рт. ст.
7. Підвищення рівня сечовини  $> 40$  мг/дл чи креатиніну  $> 1,5$  мг/дл у крові, не пов'язаного з дегідратацією або обструкцією.
8. Вірус гепатиту В. Наявність у сироватці крові поверхневого антигену гепатиту В або антитіл до нього.
9. Артеріографічні зміни. Виявлення на артеріограмі аневризм або оклюзій вісцеральних артерій, не пов'язаних з артеріосклерозом, фіброму-скулярною дисплазією або іншими причинами не запального характеру.
10. Виявлення при біопсії дрібних і середніх артерій поліморфно-ядерних лейкоцитів.

За наявності 3 або більше перерахованих критеріїв можна поставити діагноз вузликового поліартеріїту.

Чутливість складає 82,2 %, специфічність – 86,6 %.

(В. Н. Коваленко та ін., 2004).

**Приклад формулювання діагнозу:**

Вузликовий поліартеріїт, активна фаза, активність III ст., початкова стадія з ураженням ЦНС (васкуліт судин мозку), шкіри (некротичні зміни в ділянці нижніх кінцівок, синдром ліведо), суглобів (поліартрит, ФНС II), нирок з артеріальною гіпертензією без сечового синдрому (В. Н. Коваленко та ін., 2004; Л. Ф. Богмат, 2005).

**Синдром Чарга-Стросса (ЧСС)  
(алергічний гранулематоз і ангіт (М 30.1))**

*(класифікація – табл. 10)*

**Діагностичні критерії ЧСС:**

1. Астма. Астма або дифузні сухі хрипи на видиху в анамнезі.
2. Еозинофілія більше 10 %.
3. Моно- або поліневропатія. Розвиток мононевропатії, множинної мононевропатії або поліневропатії (тобто порушення за типом рукавичок і шкарпеток), властивих системних васкулітів.
4. Легеневі інфільтрати (непостійні). Мігруючі або транзиторні легеневі інфільтрати, зареєстровані на рентгенограмі, властиві системним васкулітам.
5. Патологія навколоносових пазух. Гострий чи хронічний біль у ділянці навколоносових синусів або їх непрозорість на рентгенограмі.
6. Екстравазально розташовані еозинофіли. Мікропрепарат, що включає артерію, артеріолу або венулу, демонструє скупчення еозинофілів у навколосудинних зонах.

Наявність у хворого 4 критеріїв дозволяє поставити діагноз "синдром Чарга-Стросса".

**Таблиця 10**

**Клінічна класифікація синдрому ЧСС**

Течія	Гостра. Хронічна	
Стадія розвитку	Продромальна. Розгорнута. Термінальна	
Ступінь активності	0 (активність відсутня). I (мінімальна). II (помірна). III (висока)	
Клініко-морфологічна характеристика уражень	Ураження верхніх дихальних шляхів	Алергічний риніт. Астма. Легеневі інфільтрати
	Шлунково-кишковий тракт	Гастрит. Ентерит. Перфорація кишечника
	Серцево-судинна система	Порушення ритму. Гострий перикардит. Інфаркт міокарда. Ендокардит. Артеріальна гіпертензія. Серцева недостатність
	Шкіра	Пурпура. Еритема. Кропив'янка. Виразково-некротичні зміни
	Периферична нервова система	Полінейропатія
	Центральна нервова система	Енцефалопатія. Інсульти
	Нирки	Вогнищевий нефрит, некротизуючий гломерулонефрит
	Кістково-м'язова система	Поліартрит, артропатія. Поліміозит, міопатія

**Приклад формулювання діагнозу:**

Синдром Чарга–Стросса, хронічний перебіг, продромальна стадія, активність II ст., риніт, бронхіальна астма, ДН II, полінейропатія.

Синдром Чарга–Стросса, гострий перебіг, розгорнута стадія, активність III ст., ураження легень (bronхіальна астма, легеневі інфільтрати), шлунково-кишкового тракту (гастрит, виразковий коліт), серця (кардіоміопатія, блокада лівої ніжки пучка Гісса, артеріальна гіпертензія, СН ІА, ФК ІІІ), шкіри (еритема, ливедо), нервової системи (полінейропатія), нирок (гломерулонефрит, ХНН 0) (В. Н. Коваленко та ін., 2004).

### **Артеріт Кавасакі (слизисто-шкірно-залозистий синдром (М30.3)**

(класифікація – табл. 11)

**Артеріт Кавасакі** спостерігається переважно у дітей, з ураженням великих, середніх і дрібних артерій (переважно коронарних), іноді і вен, із частим поєднанням зі слизисто-шкірно-залозистим синдромом (J. C. Jennette et al., 1994).

**Діагностичні критерії синдрому Кавасакі** (Kawasaki et al., 1976)

1. Лихоманка протягом 1–2 тиж, яка не піддається лікуванню антибіотиками.

2. Двосторонній кон'юнктивіт.

3. Зміни губ і порожнини рота:

- еритема або тріщини губ;
- "малиновий" язик;
- дифузна еритема слизової порожнини рота і губ.

4. Зміни в ділянці кінцівок:

- еритема долонь і/або стоп (початкова стадія);
- індуративний набряк кистей і/або стоп (3–5 тиж);
- десквамація кінчиків пальців.

5. Поліморфна екзантема тулуба (без міхурів і лущення).

6. Лімфаденопатія шийних лімфатичних вузлів. Гостра нейрогенна лімфаденопатія шийних лімфатичних вузлів (розмір одного лімфовузла не менше 1,5 см).

За наявності першого критерію і не менше 4 з критеріїв 2–6 можна поставити діагноз – синдром Кавасакі.

Інші критерії, які не є діагностичними, але можуть навести на думку про синдром Кавасакі:

1. Кардит, особливо міокардит і перикардит.

2. Діарея.

3. Артралгія і артрит.

4. Асептичний менінгіт.

5. Легка жовтяниця.

6. Зміни в аналізі крові (лейкоцитоз, анемія, збільшення ШОЕ, рівнів С-реактивного білка і  $\alpha_2$ -глобуліну, невелике збільшення рівнів сироваткових трансаміназ, відсутність підвищення показника АСЛ-О).

7. Протеїнурія і збільшення кількості лейкоцитів у сечі.

## Класифікація синдрому Кавасаки

Течія		Гостра. Хронічна
Ступінь активності		0 (активність відсутня). I (мінімальна). II (помірна). III (висока)
Клініко-морфологічна характеристика уражень	Шкіра та слизові оболонки	Двобічний кон'юнктивіт, увеїт, стоматит. Хейліт, глосит, псевдотонзиліт (збільшення і гіперемія мигдалин). Поліморфний висип на шкірі (еритематозні пляшки, макулопапульозна еритема)
	Системи:	Лімфаденопатія
	лімфатична	
	серцево-судинна	Міокардит із порушенням ритму, провідності і кардіомегалією, вальвуліт. Дисфункція папілярних м'язів. Перикардит
	Суглоби	Артрит, поліартралгії
	травлення	Абдомінальний синдром
	сечостатева	Уретрит
нервова	Асептичний менінгіт	

**Приклад формулювання діагнозу:**

Синдром Кавасаки, гострий перебіг, I атака, активність III ст., з ураженням слизової очей (двобічний кон'юнктивіт, увеїт), слизової губ і порожнини рота (стоматит, хейліт, глосит), шкіри верхніх кінцівок (еритема долонь, індурація кистей); лімфаденопатія шийних вузлів, ураження суглобів (артрит променезап'ясткових і колінних суглобів), серця (міокардит, порушення провідності, атріовентрикулярна блокада II ст., СН ПА, ФК III).

**Геморагічний васкуліт****(Васкуліт Шенлейна-Геноха, пурпура Шенлейна-Геноха) (Д 69.0)**

**Геморагічний васкуліт** з IgA-імунними депозитами, що вражають дрібні судини (капіляри, вени, артеріоли) (J. C. Jennette et al., 1994) є представником гіпергічних, гіперчутливих васкулітів із переважним ураженням дрібних судин, головним чином, суглобів, черевної порожнини та нирок.

Причинними, пусковими моментами геморагічного васкуліту (ГВ) можуть бути численні фактори, серед яких у більшості дітей зв'язок із перенесеними гострими респіраторними захворюваннями, бактеріальними (ангіна, скарлатина) інфекціями, значна роль харчової (облігатні алергени), лікарської, побутової алергії, вакцинального процесу, укусів комах, температурних факторів.

Під впливом пускових факторів розвивається імунзапальний процес. У відповідь на циркуляцію антигенів імунна система виробляє антитіла класу IgA. Реакція антиген–антитіло утворює циркулюючі IgA-комплекси (ЦК), які, зв'язуючись із відповідними рецепторами нейтрофілів, активують С3-компонент комплементу, запускаючи альтернативний шлях комплементарного каскаду  $C_{5-6-7-8-9}$  (так званий МАК–мембраноатакуючий комплекс). ЦК спільно з МАК випадає на епітелій дрібних судин, надаючи мембраноушкоджуючий ефект ендотелію судин із розвитком асептичного запалення, підвищенням проникності судин, набряканням і розвитком пурпури.

Пошкодження ендотелію ЦК спільно з МАК комплементарним каскадом призводить до оголення субендотеліального шару з блокадою вироблення простагліну і з активацією синтезу тромбосану. У результаті активації останнього посилюється адгезія і агрегація тромбоцитів, споживання їх із виділенням тромбопластину. Останній сприяє активації плазмової ланки гемостазу – перетворення протромбіну на тромбін, під впливом якого фібриноген перетворюється на фібрин – розвивається гіперкоагуляція як прояв I фази ДВЗ-синдрому. Депресія фібринолізу посилює зміни коагуляційного потенціалу крові та пошкодження судинної стінки. Таким чином, активація тромбоцитарного і плазмового ланок гемостазу є суттєво другою лінією патогенезу геморагічного васкуліту – недарма його ще називають мікротромбоваскуліт.

#### ***Діагностичні критерії ГВ:***

1. *Ураження шкіри* – найчастіший і найбільш достовірний критерій ГВ. Характерне геморагічне висипання, нерідко на гіперемованому тлі, що розташовується симетрично, по ходу судин, на розгинальних поверхнях кінцівок, частіше на ногах, сідницях. Іноді елементи петехіально-геморагічного висипу можуть зливатися, займаючи істотно значущу площу, супроводжуючись елементами кропив'янки, набряком Квінке. Можуть реєструватися окремі елементи некрозу шкіри, а також підшкірно-жирової клітковини і прилеглих тканин. Ізольоване ураження шкіри дає підстави і для діагнозу, і для визначення її форми – шкірна форма ГВ.

2. Про гіперергичний, виражений прояв ГВ свідчать *артралгії* або *артрити*, які зустрічаються в 50–100 % випадків. Найчастіше спостерігається ураження колінних, променезап'ясткових суглобів, рідше – ліктьових. Характерна летючість і симетричність уражень суглобів, що виникають, як правило, одночасно з ураженням шкіри – шкірно-суглобова форма ГВ. Труднощі виникають, коли в дебюті ГВ реєструються ураження суглобів ізольовано – ревматоїдна (суглобова) форма ГВ, що диктує необхідність проведення диференціальної діагностики з гострою ревматичною лихоманкою, дебютом ЮХА, реактивним артритом та ін.

3. *Абдомінальний синдром* (черевна пурпура, форма) зустрічається приблизно у 2/3 хворих дітей і характеризується болями за типом кишкової коліки, нудотою, блюванням; при цьому нерідко виражені прояви абдомінального синдрому супроводжуються блідістю шкіри, запалими очима, загостреними рисами обличчя, сухим язиком, симптомами подразнення очеревини. Одночасно з колікою можуть з'явитися криваве блювання, рідке випорожнення, мелена. Локалізація болю може бути різноманітною, симулюючи апендицит, холецистит, панкреатит. Можливі й такі важкі ускладнення, як інвагінація кишечника, перфорація, перитоніт, що вимагає спостереження і дитячого хірурга, щоб при необхідності вирішити питання про своєчасне оперативне втручання. Особливо в діагностичному плані важкі випадки, коли ГВ дебютують абдомінальним синдромом без шкірних ознак васкуліту.

4. Одним із найбільш частих вісцеральних проявів ГВ є *нирковий синдром (форма)* особливо при абдомінальній або змішаній формах захворювання. Частота ниркових уражень коливається, за даними різних авторів, від 10 до 60 %, які проявляються зазвичай на 2–3-й тиждень захворювання, але можуть реєструватися і на самому початку захворювання. Характер клінічних проявів ураження нирок коливається від звичайного синдрому (минуша мікрогематурія з помірною протеїнурією) до гломеруло-нефриту (вторинного Геноховського гломерулонефриту) – частіше гематуричний варіант, але може розвиватися і нефротичні, змішані варіанти аж до швидкопрогресуючого гломерулонефриту.

5. *Змішані форми* ГВ можуть проявлятися (правда, дуже рідко) ураженням інших вісцеральних органів (легень – геморагічні пневмонії, плеврит; серця – міокардити, центральної нервової системи – цереброваскуліт, енцефалопатія, менінгіальні симптоми, епісіндром).

6. Дуже рідко зустрічається гіперергічний варіант ГВ – так звана *блискавична (фульмінантна) форма*: симетричні великі крововиливи, некрози, поява ціанотичних, зливного характеру ділянок шкіри (кисті, стопи, сідниці, обличчя) з можливим розвитком коматозного стану, шоку.

**Лабораторні показники:** лейкоцитоз зі зсувом формули вліво, помірна нестійка еозинофілія, прискорена ШОЕ, підвищений рівень білків гострої фази запалення, IgA в сироватці крові, С-реактивний білок, диспротеїнемія, ознаки гіперкоагуляції (зниження показників АЧТГ, МНО при підвищеному рівні протромбінового індексу, фібриногену крові) в коагулограмі.

#### **Класифікація геморагічного васкуліту**

1. *За формами:*

- проста (шкірна);
- суглобова (ревматоїдна);



- абдомінальна;
- ниркова;
- блискавична;
- мішана.

## 2. За перебігом:

- блискавичний (часто розвивається у дітей до 5 років);
- гострий (протягом місяця);
- підгострий (до 3 міс);
- затяжний (до 6 міс);
- хронічний.

### *В. За ступенем активності:*

I – стан задовільний, температура тіла нормальна або субфебрильна, шкірне висипання не рясне; інші прояви васкуліту відсутні, ШОЕ збільшена до 20 мм/год.

II – стан середньої тяжкості, виражений шкірний синдром, температура тіла вище 38 °С, виражений інтоксикаційний синдром (головний біль, слабкість, міалгії), виражений суглобовий синдром, помірно виражений абдомінальний і сечовий синдром. У крові підвищена кількість лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, ШОЕ збільшена до 20–40 мм/год, знижений вміст альбумінів у крові, диспротеїнемія.

III – стан важкий, виражені симптоми інтоксикації (висока температура, головний біль, слабкість, міалгії), виражені шкірний, суглобовий, абдомінальний (нападоподібний біль у животі, блювання з домішкою крові), нефротичний синдроми, може бути ураження центральної і периферичної нервової системи. У крові – лейкоцитоз, нейтрофілія, ШОЕ прискорена вище 40 мм/год, може бути анемія, зниження кількості тромбоцитів.

### ***Приклад формулювання діагнозу***

Геморагічний васкуліт (пурпура Шенлейна-Геноха), гострий перебіг, активність II ст., змішана форма зі шкірним (пурпура), суглобовим (артрит колінних і гомілковостопних суглобів) і абдомінальним синдромами.

### ***Принципи лікування ДЗСТ***

1. Режим – залежно від тяжкості захворювання, ступеня активності процесу та функціональної активності ураженого органу (органів) призначається постільний, напівпостільний або звичайний режим, однак навіть у період ремісії та функціональної збереженості уражених органів слід уникати переохолодження, інсоляції, контактів із хімічними речовинами, важких фізичних навантажень.

2. Дієта – гіпоалергенна, яка базується залежно від характеру і ступеня, поєднання уражень внутрішніх органів (нирок, печінки, серця та ін.) на 7, 5, 10 столах за Певзнером і на їх модифікаціях.

3. Патогенетична терапія передбачає протизапальні та імуносупресивні засоби, ферментні препарати, а також препарати, спрямовані на нормалізацію мікроциркуляції, агрегатного і коагуляційного потенціалу крові.

4. Еферентні методи терапії.

5. Симптоматична терапія – інгібітори АПФ, блокатори кальцієвих каналів, β-блокатори, препарати метаболічної дії, діуретики.

6. Антибактеріальні та противірусні препарати у разі причетності бактерій або вірусів до розвитку захворювання або в якості терапії "прикриття" при ускладненнях імуносупресивної терапії та їх профілактики.

**Патогенетична терапія** є провідним засобом у лікуванні ДЗСТ.

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)* у клінічній медицині представлені двома групами препаратів:

1. Неселективні НПЗЗ, які надають протизапальний ефект у результаті пригнічення в осередку інфекції синтезу простагландинів, пригнічуючи активність циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), одночасно пригнічуючи і активність циклооксигенази-1 (ЦОГ-1). Група неселективних НПЗЗ включає похідні ряду органічних кислот: фенілоцтової (вольтарен, диклофенак), антранилової (мефенамінова кислота), пропіонової (брофен, ібупрофен), які надають виражену протибільову, протизапальну та жарознижувальну дію. Серед них дещо ізольовано знаходяться препарати індолоцтової кислоти (похідні індолу): інтебан, метиндол, які гальмують запалення за рахунок вироблення АТФ, пригнічення синтезу простагландинів.

2. Селективні НПЗЗ, що пригнічують переважно ЦОГ-2 і, отже, активно пригнічують запальний процес, при цьому менше впливають на ЦОГ-1: моваліс, найз (німесулід).

Диклофенак, індометацин, найз застосовують дітям після 12 років із розрахунку 2–3 мг/кг/добу, після їжі, ібупрофен – 10–15 мг/кг/добу в 2–3 прийоми, моваліс – 1 раз на добу в дозі 7,5 мг всередину, в свічках або парентерально.

НПЗЗ при дифузних захворюваннях сполучної тканини застосовують обмежено, у складі комплексної терапії при стійких артритих, бурситах, поліміалгії, при хронічному перебігу процесу з малим ступенем активності.

*Хінолінові препарати* є похідними 4-амінохіноліну, вперше застосовувалися в медицині як антималярійні засоби. Пізніше був відзначений їх лікувальний ефект при хронічному перебігу системного червоного вовчака і РА. В даний час для лікування ревматичних захворювань, у тому числі й представників ДЗСТ, використовують 2 препарати цієї групи – хлорохін (делагіл, резохін, хінгамін) і гідроксихлорохін (плаквеніл, гідрохлорохін). Плаквеніл порівняно з хлорохіном відрізняється кращою переносністю.

### *Терапевтичні ефекти:*

- зменшують ефекти фотосенсибілізації;
- підвищують стійкість сполучнотканинних структур до шкідливої дії запалення;
- пов'язують вільні радикали;
- стабілізують лізосомальні мембрани;
- пригнічують реактивність лімфоцитів;
- гальмують хемотаксис лейкоцитів;
- гальмують утворення дисульфідних зв'язків у білкових молекулах;
- гальмують внутрішньокапілярну агрегацію еритроцитів;
- надають м'яку цитостатичну дію завдяки активному зв'язуванню з нуклеїновими клітинами, чим і пояснюється не різко виражений імуносупресивний ефект.

Призначають із розрахунку 5–8 мг/кг/добу (не більше 200 мг/м<sup>2</sup>), 1 раз на день, на ніч, після їжі, на 6–12–18 міс.

Лікувальна дія проявляється дуже повільно, протягом 2–4 міс, тому на 1-му етапі лікування комбінують застосування делагілу (плаквенілу) зі швидкодійними протизапальними засобами.

Побічні ефекти: "сріблення" волосся, гастралгії, свербіж шкіри, цитопенія, хлорохінова ретинопатія, відкладення препарату в рогівку і в кристалик.

*Глюкокортикостероїдам (ГКС)* належить ключове положення в якості протизапальної і імуносупресивної терапії ДЗСТ.

Розрізняють 2 механізми дії ГКС – геномний і негеномний.

Геномний механізм дії ГКС реалізується шляхом утворення гормон-рецепторного комплексу вже через 30 хв після його надходження в організм у будь-якій дозі ГКС.

ГКС зв'язується з цитоплазматичними рецепторами до ГКС, які в свою чергу взаємодіють з фактором транскрипції (NK-kB). Останній є природним регулятором ДНК декількох генів, які беруть участь в імунній відповіді і запаленні. NK-kB-залежні гени відповідають за продукцію прозапальних факторів: активують синтез молекул адгезії (iCAM-1-intercellular adhesion molecule, VCAM-1-vascular cellular adhesion molecule), багатоцитарного хемоатракційного фактора 1 (MCP-1-monocyte chemoattractic protein-1), фактора некрозу пухлини (ФНП- $\alpha$ ), ІЛ-8.

Таким чином, ГКС пригнічують експресію NR-kB-залежних генів, які синтезують прозапальні цитокіни – ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-9 і  $\gamma$ -інтерферон, рецептори до них, молекули адгезії, протеази .

Ефект впливу ГКС – імуносупресивна дія на Т- і В-ланки імунітету:

- пригнічення активності Т-супресорів;
- гальмування утворення антитіл;
- зменшення популяції лімфоцитів із короткою тривалістю життя;

- гальмування синтезу ДНК і РНК;
- гальмування мітозу стимульованих антигеном Т-лімфоцитів зі впливом на секрецію ІЛ-2;
- вплив у високих дозах на В-лімфоцити, що супроводжується зниженням рівня Іg (ІgG і ІgA).

*Негеномні ефекти ГКС:*

- зниження проникності мембран;
- стабілізування лізосомальних ферментів;
- зменшення набряку ендотеліальних клітин;
- гальмування активної міграції лейкоцитів і макрофагів;
- надання протинабрякової, антипроліферативної дії;
- зменшення звільнення гістаміну з тучних клітин;
- пригнічення активності фібробластів.

ГКС призначають при вираженій і високій активності того чи іншого представника ДЗСТ перорально, внутрішньом'язово, внутрішньовенно.

Доза преднізолону per os становить 1,5–2–3 мг/кг/добу. Її розподіляють протягом доби з урахуванням циркадного ритму надниркових залоз – 1/2–2/3 добової дози вранці, а іншу дозу за 1–2 прийоми в решту часу дня.

Тривалість прийому преднізолону в повній терапевтичній дозі може становити за відсутності швидкого ефекту 2–4 міс, потім дозу починають поступово знижувати по 2,5–5 мг на тиждень до 50 мг/добу. При зменшенні дози преднізолону при досягненні терапевтичного ефекту можна користуватися приблизною схемою (табл. 12).

**Таблиця 12**

**Орієнтовна схема зниження доз\* преднізолону при досягненні терапевтичного ефекту (В. А. Насонова, 1989)**

Доза преднізолону, мг	Тиждень							
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й
75	70	65	60	55	50			
50	47,5	45	45	42,5	42,5	40	40	
40	37,5	37,5	35	35	32,5	32,5	30	30
30	27,5	27,5	25	25	22,5	22,5	20	20

\*Далі дуже повільно – по ½ табл. (2,5 мг) через 1–3 міс (з урахуванням загального стану та лабораторних даних)

Існують різні режими призначення ГКС перорально: постійний, переривчастий (подвійну дозу ГКС приймають одноразово через 48 год) та інтермітуючий (особливо при зниженні доз до мінімальних) – тижневу дозу ГКС приймають за 3–4 дні з наступною перервою на 3 дні. Вважається, що при переривчастому режимі зменшується частота та інтенсивність інтеркурентних інфекцій, кушингоїд, катаболічні прояви.

При високій активності ДЗСТ, при швидкопрогресуючій течії застосовують пульс-терапію ГКС у дозах 1000 і більше мг/1,73 м<sup>2</sup>/добу (або 10–30 мг/кг/добу) протягом 3–5 днів із можливими потім "нагадуваннями" пульс-дозами 1 раз на тиждень, 1 на 2 тиж, на 1 міс та ін., нерідко поєднуючи з іншими імуносупресорами (у звичайних або пульс-дозах), імуноглобулінами внутрішньовенно, з еферентними методами терапії.

*Імуносупресори цитостатичної дії* широко застосовуються при лікуванні ДЗСТ для пригнічення активності швидкопрогресуючого процесу, подолання кризів, гормонозалежності і гормонорезистентності, запобігання рецидивам захворювання.

Цитостатики розрізняють:

1) неселективні – загальної дії (антиметаболіти – азатіоприн (імуран), метотрексат, селсепт; алкілюючі агенти – циклофосфамід, хлорамбуцил (хлорбутин, лейкеран));

2) селективні (циклоспорин А (сандимун неорал), такролімус (програф), сиролімус, базиліксимаб (симулект), даклізумаб (зенапакс), тоцілізумаб (актема), ритуксимаб (мабтера);

3) моноклональні і поліклональні антитіла.

Алкілюючі цитостатики (циклофосфан, лейкеран) "припали до смаку" клініцистам, оскільки найбільше впливають на лімфоїдну тканину, яка є "постачальником" Т- і В-лімфоцитів: вони зв'язуються з пуринами з наступним інгібуванням транскрипції ДНК.

Повна терапевтична доза *циклофосфану* per os становить 3 мг/кг/добу або 200 мг/кг через день внутрішньовенно, 400 мг/м<sup>2</sup> – 2 рази на тиждень або 800 мг/м<sup>2</sup> – 1 раз на тиждень. Найчастіше застосовують циклофосфан 1 000 мг/1,73 м<sup>2</sup> 1 раз на місяць (12 міс) або 500 мг/1,73 м<sup>2</sup> 1 раз на 2 тиж 6 (міс).

Повна терапевтична доза *лейкерану* (хлорбутину) становить 0,2–0,3 мг/кг/добу протягом 1,5–3 міс. До досягнення терапевтичного ефекту хворого переводять на підтримуючу дозу – 0,1–0,15 мг/кг/добу, на якій продовжують прийом хлорбутину протягом 3–6 міс.

Побічні ефекти: лейкопенія, тромбоцитопенія, геморагічний цистит.

*Антиметаболіти*, втручаючись у метаболізм (обмін) клітини, є антагоністами фолієвої кислоти (метотрексат), пуринового та піримідинового обміну (азатіоприн, імуран). Вони порушують її функцію і життєдіяльність, проявляючи тим самим цитостатичний ефект. Їх застосовують не тільки в онкології, але й в імунології як імуносупресивні засоби.

*Метотрексат* знайшов своє застосування, головним чином, при лікуванні ЮРА (ЮХА), особливо системних його варіантів у дозі 5–7,5 мг на тиждень дітям, 10–15–20 мг на тиждень підліткам у 2 прийоми.

*Азатиоприн (імуран)* застосовують при лікуванні ДЗСТ у складі комплексної терапії в дозі 2–3 мг/кг/добу; підтримуюча доза становить 1/2–1/3 початкової.

*Селлсепт (мікофенолату мофети – ММФ), майфортик* – імуносупресор антиметаболітного типу. Активний початок – мікофенолова кислота – інгібує інозинмонофосфатдегідрогеназу і попереджає синтез гуанозинових нуклеотидів *de novo*. Основний імунологічний ефект від ММФ – це здатність інгібувати проліферацію В- і Т-лімфоцитів і, отже, продукцію антитіл і генерацію цитотоксичних Т-клітин, впливаючи тим самим на клітинний і гуморальний імунітет.

Встановлено ренопротекторну дію ММФ у вигляді значного зниження вираженості гломерулосклерозу за рахунок пригнічення цитокін-індукованої продукції NO, інгібування проліферації мезангіюмних клітин і зниження продукції гломерулярного і тубулоінтерстиціального матриксу.

Призначають селлсепт внутрішньо з розрахунку 600–1 200 мг/1,73 м<sup>2</sup> (25–35 мг/кг/добу, не більше 2 г/добу) в 2 прийоми при альтернативному прийомі преднізолону з наступним зниженням дози ГКС до повної відміни курсу. Терапія селлсептом становить не менше 6 міс, при ефективності лікування її продовжують до 12–18 міс.

У клінічній практиці є інший препарат мікофенолової кислоти – майфортик, котрий із меншою частотою викликає гастроінтестинальні явища.

Ускладнення при прийомі селлсепта:

- при лейкоцитах менш 1 300 у 1 мкл – введення внутрішньовенно селлсепту припиняють;
- обережно призначають при захворюваннях ШКТ у стадії загострення;
- антациди, що містять гідроокис магнію і алюмінію, і холестерамін зменшують всмоктування селлсепту;
- нудота, блювання, діарея, сепсис, пневмонія, бронхіт, фарингіт, кандидоз;
- головний біль, безсоння, тремор, підвищення температури тіла, біль у грудях, підвищення артеріального тиску;
- периферичні набряки, гематурія, анемія, лейкоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, гіпер- або гіпокаліємія, гіперглікемія, гіпофосфатемія, гіперхолестеринемія, герпетична інфекція.

Антицитокінові препарати

Циклоспорин А (сандимун неорал) – ЦСА – пригнічує передачу мітогенних сигналів від рецепторів антигенів на поверхні клітинної мембрани в ядро клітини, зв'язуючись із відповідними цитоплазматичними рецепторними білками.

Комплекси ЦСА і рецепторних білків пов'язують кальциневрин та інгібують його фосфатазну активність, пригнічуючи експресію білків, що ко-

дують цитокіни (ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4, ІФН-гамма), протоонкогени (H-ras, c-myc) і рецептори для цитокінів (ІЛ-2 рецептор).

ЦСА індукує зниження протеїнурії, змінюючи властивості ГБМ у вигляді збільшення заряду і селективності, а також гемодинамічно опосередковане зниження внутрішньогломерулярного кровотоку (Zeitse Retal, 1995).

ЦСА застосовують внутрішньо з розрахунку 5–6 мг/кг/добу в 2 прийоми протягом 3 міс, скасовуючи преднізолон при досягненні ремісії. Через 3 міс дозу ЦСА знижують до 2,5 мг/кг/добу і продовжують 9 міс і більше з поступовим зниженням дози препарату до 0,1 мг/кг на тиждень до повного скасування.

Такролімус (програф) – капсули по 0,5, 1, 5 мг або розчин для внутрішньовенних інфузій 5 мг – 1 мл. Такролімус опосередковано взаємодіє з цитозольним білком (FKBP12), який специфічно і конкурентно зв'язується з кальциневрином та інгібує його активність, що призводить до кальційзалежного інгібування Т-клітинної транскрипції гена, відповідального за синтез ІЛ-2 і (у подальшому) інших цитокінів. Такролімус проявляє імуносупресивну активність вище, ніж ЦСА. Терапію такролімусом (прографом) проводять *per os* з розрахунку 0,3 мг/кг/добу в 2 прийоми (вранці та ввечері за 1 год до або 2–3 год після прийому їжі) або внутрішньовенно краплинно.

Симулект (Simulect), Базиліксимаб (Basiliximabum) – мишачо-людське моноклональне антитіло з направленою дією проти альфа-ланцюжки рецептора інтерлейкіну-2 (антигену CD25), експресованого на поверхні Т-лімфоцитів у відповідь на антигенну провокацію.

Механізм дії: симулект специфічно зв'язується з антигеном CD25 на активованих лімфоцитах, експресують високоафінитивний інтерлейкін-2. Останній є сигналом для Т-клітинної проліферації.

Повне і стійке блокування ІЛ-2 підтримується, поки рівень базиліксимаб у сироватці крові перевищує 0,2 мкг/мл. Коли концентрація його знижується нижче цього рівня, показник антигену CD25 повертається до вихідних (до лікування) значень протягом 1–2 тиж. Симулект не викликає вивільнення цитокіну або мієлосупресію.

Ремікейд (Remicad), Інфліксимаб (Infliximabum) – химерні мишачо-людські IgG<sub>1</sub> – моноклональні антитіла, що складаються з варіабельної (Fv) ділянки високоафінних нейтралізуючих мишачих моноклональних антитіл до чинника некрозу пухлини – альфа (TNF-α) і фрагменти молекул IgG<sub>1</sub> людини. Застосовується при неефективності стандартної терапії, у тому числі метотрексатом, при ревматоїдному артриті, ДЗСТ, важкому перебігу хвороби Крона (у тому числі з утворенням свищів), при неефективності стандартної терапії, включаючи ГКС та/або імунодепресанти.

Вводиться внутрішньовенно краплинно протягом 2 год зі швидкістю не більше 2 мл/хв з використанням інфузійної системи з вбудованим стерильним аспірогенним фільтром, при РА лікування проводиться в комбінації з метотрексатом. Початкова разова доза інфліксимабу – 3 мг/кг, потім через 2 і 6 тиж вводять повторно в тій же дозі, потім кожні 8 тижнів (загальне число введень – 5–6). При хворобі Крона – одноразово 5 мг/кг; при утворенні свищів повторно вводять через 2 і 6 тижнів після першої ін'єкції.

Механізм дії: інфліксимаб володіє високим аффінітетом до TNF- $\alpha$ . Він швидко зв'язується і утворює стійке з'єднання з розчинною і трансмембранною формами людського TNF- $\alpha$ , тим самим знижуючи функціональну активність фактора.

Тоцилізумаб (АКТЕМРА) – гуманізоване моноклональне антитіло до рецепторів ІЛ-6 – займає лідируюче положення у складі базисної терапії при СЮХА з дуже важкими внутрішньосуглобовими проявами, високим ризиком розвитку загрозливих для життя ситуацій і несприятливим прогнозом. Уже в першу добу після введення препарату у дітей спостерігається відсутність лихоманки. Настільки ж швидка динаміка відзначається відносно лабораторних показників. Випускається у вигляді концентрації 20 мг/1 мл, 80 мг/4 мл, 200 мг/10 мл, 400 мг/20 мл для інфузії.

Даклізумаб (Daclizumabum), Зенапакс (Zenapax) – моноклональні антитіла ізотипу IgG<sub>1</sub>, отримані на основі анти-Tac моноклональних антитіл миші, які діють як антагоніст рецепторів до інтерлейкіну-2 (ІЛІ-2). Даклізумаб з високою специфічністю зв'язується з альфа-субодиницею (Tac) рецепторного комплексу ІЛІ-2 і порушує зв'язування ІЛІ-2 з ІЛІ-2, блокуючи його біологічні ефекти, в результаті чого пригнічується опосередкована ІЛІ-2 активація лімфоцитів, важлива ланка патогенезу імунної реакції. Застосовується часто у складі комбінованої терапії внутрішньовенно краплинно або повільно струминно на 50 мл стерильного фізіологічного розчину протягом 15 хв із розрахунку 1 мг/кг кожні 14 днів (всього 5 інфузій).

Еверолімус (Everolimusum), Сертікан (Sertikan) на молекулярному рівні утворює комплекс з цитоплазматичним білком FKBP-12. У присутності еверолімусу пригнічується фосфорилування p70 S6-кінази, стимульованої фактором росту. Оскільки фосфорилування p70 S6-кінази знаходиться під контролем FRAP, ці дані припускають, що комплекс еверолімус–FKBP-12 зв'язується і таким чином впливає на функцію FRAP. FRAP – основний регуляторний білок, керуючий метаболізмом клітин, ростом і проліферацією. Таким чином, порушення функції FRAP призводить до пригнічення клітинного циклу, викликаного еверолімусом.

Застосовується для профілактики відторгнення трансплантата після аlogenної трансплантації нирки або серця у дорослих у комбінації з циклоспорином і ГКС. Є повідомлення про застосування його у дітей при пересадці нирки.



Ритуксимаб (мабтера) – химерне моноклональне антитіло, яке специфічно зв'язується з антигеном CD20 на поверхні В-лімфоцитів, яке сприяє В-клітинній проліферації і диференціації. Ритуксимаб знижує кількість циркулюючих В-лімфоцитів за рахунок комплементзалежної цитотоксичності, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, індукції апоптозу. Викликає блокаду взаємовідношення В- і Т-клітин, що призводить до зменшення продукції антитіл. При застосуванні ритуксимабу в терапії стероїдзалежного нефротичного синдрому у дітей у дозі 375 мг/1,73 м<sup>2</sup> внутрішньовенно 1 раз на тиждень протягом 2–4 тиж у всіх пацієнтів відзначалося стійке зниження CD20 і відсутність рецидивів захворювання протягом 8–20 міс (*Brochard K. et al, 2008*).

**Поєднана терапія** застосовується для лікування рефрактерних форм ДЗСТ, наприклад:

а) на тлі альтернуючого прийому преднізолону ЦсА 6–5–3 мг/кг/добу + селлсепт всередину 600–1 200 мг/1,73м<sup>2</sup>/добу в 2 прийоми, тривало з поступовим зниженням дози преднізолону до повного його скасування протягом 12–16 тиж; терапевтичний курс із використанням селлсепту становить 1 рік;

б) такролімус внутрішньо в дозі 0,1–0,3 мг/кг/добу протягом 12 міс у поєднанні з низькими дозами преднізолону (1 мг/кг/48 год) з поступовим зниженням дози його до повної відміни протягом 16 тиж;

в) ритуксимаб у дозі 375 мг/1,73м<sup>2</sup> внутрішньовенно 1 раз на тиждень протягом 4 тиж у сполученні з альтернуючим курсом стероїдів;

г) зенапакс (даклізумаб) 1 мг/кг/добу з інтервалом 14 днів (5 інфузій) + такролімус 0,1–0,3 мг/кг/добу протягом 12 міс + ГКС в альтернативних дозах протягом 12 міс;

д) системна ензимотерапія (вобензім та ін.) у програмі комбінованого лікування з ГКС і цитостатиками.

При швидкопрогресуючому перебігу аутоімунного захворювання нерідко з розвитком загрозливого для життя стану доречно застосування пульс-терапії протягом 3–5 діб метилпреднізолоном 1 000 мг/1,73м<sup>2</sup>/добу + пульс-терапії циклофосфамідом 1 000 мг/1,73м<sup>2</sup> в 1 або 3 дні пульс-терапії преднізолоном із подальшим застосуванням преднізолону per os 1,5–2 мг/кг/добу і поступовим зниженням дози преднізолону до досягнення клінічного ефекту. Можливо наступні "нагадування" пульс-терапії преднізолоном 1 раз на тиждень, 1 раз на 2 тиж, 1 раз на місяць, 1 раз на 2 міс і циклофосфану або іншого цитостатику, як це представлено в *табл. 13, 14*.

Таблиця 13

**Пульс-терапія метилпреднізолоном у поєднанні з ЦСА  
(за схемою F.B. Waldo, 1998)**

Тиждень	Метилпреднізолон 30 мг/кг внутрішньовенно	Преднізолон, мг/кг/48 год	Циклоспорин А, мг/кг/доб
1–2-й	3 рази на тиждень	–	–
3–8-й	1 раз на тиждень	2	6
9–29-й	–	1	3
30–54-й	–	0,5	3

Таблиця 14

**Пульс-терапія метилпреднізолоном (за схемою S. A. Mendoza, 1990),  
запропонована американськими педіатрами  
для лікування рефрактерних форм гломерулонефриту**

Тиждень	Метилпреднізолон 30 мг/кг внутрішньовенно	Кількість введень	Преднізолон 2 мг/кг/48 год	Циклофосфан 2–2,5 мг/кг/доб (per os)
1-2-й	Через день 3 рази на тиждень	6	Не призначаєть- ся	–
3-10-й	1 раз на тиждень	8	+	–
11-18-й	1 раз на 2 тиж	4	+	+
19-50-й	1 раз на 1 міс	8	Повільне зниження	–
51-82-й	1 раз на 2 міс	4	Повільне зниження	–

Останнім часом у складі поєднаної терапії ДЗСТ усе частіше застосовується внутрішньовенно імуноглобулін у дозі 1 000 мг/кг/добу в 2 дні (2 г) або в разовій дозі 400 мг/кг протягом 5 днів (2 г). Слід вказати на значущість у комплексній терапії ДЗСТ, особливо при маніфесному, швидкопрогресуючому перебігу, еферентних методів (лікувального плазмаферезу, імуносорбції, лімфоцитозферезу). Еферентні методи, зокрема лікувальний плазмаферез, сприяють елімінації з організму токсинів, молекул середньої маси, антигенів, ЦПК, вазоактивних речовин, "відкривають" дорогу для застосування ГКС (у тому числі пульс-терапії) у випадках важкокерованої гіпертензії, "відмивають" рецептори, на які повинні впливати кортикостероїди або інші імуносупресори. Застосування лікувального плазмаферезу дозволяє виграти час за рахунок еферентної детоксикації та поліпшення основних гемостатичних показників організму, коли почне діяти медикаментозна терапія. Тому лікувальний плазмаферез зазвичай застосовують не ізольовано, а поєднуючи (синхронізуючи) з іншими медикаментозними засобами.

**Синхронізація:** лікувальний плазмаферез (імуносорбція, лімфоцитозферез) + пульс-терапія метилпреднізолоном + пульс-терапія цитостатиком (імуносупресивним препаратом цитостатичної дії) + внутрішньовенний імуноглобулін.

У терапії цілого ряду ДЗСТ у механізмі їх розвитку та прогресування мають місце порушення коагуляційного потенціалу крові, судинні,

фіброзні, проліферативні, метаболічні порушення, чим обґрунтовано застосування антиагрегантів (пентоксифілін, клопідогрель, реосорбілакт), антикоагулянтів прямої (гепарин, еноксапарин, надропарин) та непрямого (синкумар, фенілін, варфарин) дії, ангіопротекторів (ксантинолу нікотинат, пармідин); простагландинів (альпростадил, вазапостан), антифіброзних препаратів (унітіол, лідаза, лонгідаза, купрініл), інгібіторів АПФ (каптоприл, еналаприл, лізиноприл) та ін.

Точна діагностика захворювання, виведений підхід до призначення комплексної терапії ДЗСТ, ретельний контроль за динамікою процесу і станом хворого дозволило у теперішній час радикально змінити прогноз важких імунопатологічних процесів. Сучасна імуносупресивна терапія не вирішила проблему ДЗСТ. Однак вона дозволила вивести їх із розряду фатальних захворювань, обірвати нерідко неухильно прогресуючий перебіг, досягти тривало (нерідко довічної) ремісії, запобігти інвалідизації хворого й істотно поліпшити якість його життя.

### Література

1. Коваленко В. Н. Диагностика и лечение ревматических болезней / В. Н. Коваленко, П. П. Гуйда, И. К. Латогуз. – Харьков : Основа, 1999. – 288 с.
2. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / [В. М. Коваленко, Н. М. Шуба, Г. В. Гайко та ін.]; за ред. В. М. Коваленка, Н. М. Шуби. – Київ, 2004. – 156 с.
3. Дядык А. И. Системная красная волчанка / А. И. Дядык, А. Э. Багрий. – Донецк : Регион, 2003. – 464 с.
4. Насонова В. А. Клиническая ревматология / В. А. Насонова, М. Г. Астапенко. – Москва : Медицина, 1989. – 592 с.
5. Тареев Е. М. Коллагенозы / Е. М. Тареев. – Москва : Медицина, 1965. – 380 с.
6. Костюрина Г. Н. Системная красная волчанка / Г. Н. Костюрина ; под ред. В. С. Приходько // Детская кардиоревматология. – Киев : Здоров'я, 2005. – С. 435–454.
7. Богмат Л. Ф. Системные васкулиты / Л. Ф. Богмат ; под ред. В. С. Приходько // Детская кардиоревматология. – Киев : Здоров'я, 2005. – С. 491–507.
8. Ревматические болезни / под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. – Москва : Медицина, 1997. – 520 с.
9. Семенкова Е. Н. Системные васкулиты / Е. Н. Семенкова. – Москва : Медицина, 1988. – 240 с.



# **СИСТЕМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ**

*Методичні вказівки  
для студентів*