

Т. О. Філонова, С. О. Матвієнко

ІДІОПАТИЧНІ ЗАПАЛЬНІ МІОПАТІЇ У ДІТЕЙ

***Навчальний посібник
для самостійної роботи слухачів
курсів підвищення кваліфікації***

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

Т. О. Філонова, С. О. Матвієнко

ІДІОПАТИЧНІ ЗАПАЛЬНІ МІОПАТІЇ У ДІТЕЙ

*Навчальний посібник
для самостійної роботи слухачів
курсів підвищення кваліфікації*

**Харків
ХНМУ
2025**

УДК 616.74-002-053.2-07-085(075.4)
Ф55

Затверджено Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 6 від 27.03.2025.

Рецензенти:

Н. С. Шевченко – зав. каф. педіатрії, д-р мед. наук, проф.
(Харк. нац. ун-т ім. В. Н. Каразіна).

Л. І. Рак – д-р мед. наук, ст. наук. співр. (ДУ «Ін-т охорони здоров'я
дітей та підлітків Нац. ак. мед. наук України»).

Т. О. Філонова, С. О. Матвієнко

Ф55 Ідіопатичні запальні міопатії у дітей : навч. посіб. для самост. роботи слухачів курсів підвищення кваліфікації. Харків : ХНМУ, 2025. 48 с.

У навчальному посібнику розглянуто ідіопатичні запальні міопатії у дітей. Наріжним каменем дитячої ревматології залишається яскравий представник цієї групи – ювенільний дерматоміозит. Висвітлена інформація щодо визначення терміну ювенільного дерматоміозиту, тригерів розвитку захворювання, патогенетичних механізмів, особливостей клінічної картини. Особливо цінним є те, що окремо обговорюються міозит-специфічні аутоантитіла при ювенільному дерматоміозиті, класифікаційні критерії. Окрему увагу приділено питанням діагностики та принципам хворобо-модифікуючої терапії.

Рекомендовано для самостійної роботи слухачів курсів підвищення кваліфікації, лікарів-педіатрів, лікарів-кардіоревматологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, лікарів-інтернів, викладачів середніх і вищих медичних навчальних закладів.

УДК 616.74-002-053.2-07-085(075.4)

© Харківський національний
медичний університет, 2025
© Т. О. Філонова, С. О. Матвієнко, 2025

Зміст

Умовні скорочення	4
Питання первинного контролю знань	5
Вступ	5
Визначення, епідеміологія	6
Історія, опис і хронологія	7
Етіологічні та патогенетичні особливості	8
Класифікаційні критерії	9
Міозит-специфічні аутоантитіла та їх клініко-фенотипічні характеристики	10
1. Антитіла проти Mi ₂	11
2. Антитіла проти Tif1- α	11
3. Антитіла проти NXP ₂	12
4. Антитіла проти MDA ₅	13
5. Антитіла проти SAE	14
6. Додаткові антитіла	14
Клінічна характеристика ювенільного дерматоміозиту	17
Діагностичні критерії	28
Антисинтетазний синдром	30
Імуноопосередкована некротична міопатія	31
Overlap-синдром (перехресний синдром)	31
Лабораторні та інструментальні дослідження	32
Характеристика активності ювенільного дерматоміозиту	34
Диференційна діагностика	36
Основні принципи терапії	36
Прогноз та спостереження	40
Тестові запитання	41
Еталони відповідей	43
Література	43
Додатки	47

Умовні скорочення

BAFF	– активуючий фактор В-клітин
CMAS	– дитяча шкала оцінки міозиту
HLA	– група антигенів гістосумісності, людський лейкоцитарний антиген
КФК	– креатинфосфокіназа
ММТ-8	– ручний м'язовий тест 8 груп
PRINTO	– Міжнародна педіатрична ревматологічна організація
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
Анти-MDA₅	– антимеланомний диференційний антиген 5
Анти-NXP₂	– антинуклеарний матричний білок 2
Анти-SAE	– антитіла проти малого ферменту-активатора убіквітиноподібного модифікатора
Анти-Mi₂	– антибілок комплексу Mi ₂
Анти-Tif1-γ	– антитранскрипційний проміжний фактор 1-γ
АСС	– антисинтезний синдром
АСТ	– аспаратамінотрансфераза
ГК	– глюкокортикостероїд
ЕМГ	– електроміографія
ІЗМ	– ідіопатичні запальні міопатії
ІОНМ	– імуноопосередкована некротична міопатія
ІФН	– інтерферон
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
МКХ	– Міжнародна класифікація хвороб
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
МСА	– міозит-специфічні аутоантитіла
РГ	– рентгенографія
ЮАД	– ювенільний аміопатичний дерматоміозит
ЮГД	– ювенільний гіпоміопатичний дерматоміозит
ЮД	– ювенільний дерматоміозит

Питання первинного контролю знань

1. Дайте визначення терміну «ідіопатичні запальні міопатії».
2. Сформуйте визначення ювенільного дерматоміозиту.
3. Назвіть середній вік початку розвитку ювенільного дерматоміозиту.
4. Чи є співвідношення між ураженням дівчаток та хлопчиків при ювенільному дерматоміозиті?
5. Які Ви знаєте тригери розвитку ювенільного дерматоміозиту?
6. Назвіть міозит-специфічні аутоантитіла при ювенільному дерматоміозиті.
7. Що таке геліотропний висип?
8. Що таке папули Готтрона?
9. Які клінічні прояви характерні для міопатичного синдрому?
10. Дайте визначення терміну «хворобо-модифікуюча терапія».
11. Назвіть побічні реакції пульс-терапії у дітей.
12. Введення метотрексату після 1997 р. дозволило використовувати нижчі дози глюкокортикостероїдів для контролю захворювання. З якої дози (мг/м² на тиждень) слід починати застосування метотрексату при ювенільному дерматоміозиті?
13. До якої групи імунобіологічної терапії відноситься ритуксимаб?
14. Які Ви знаєте імунобіологічні препарати, що відносяться до групи інгібіторів янус-кіназ?
15. Які лікарські препарати сьогодні мають найбільшу доказову базу в лікуванні кальцинозу при ювенільному дерматоміозиті?

Вступ

Ідіопатичні запальні міопатії – це група хронічних аутоімунних станів, при яких до патологічного процесу залучаються скелетні м'язи, що призводить до важкого порушення якості життя. Діагностика та лікування цих станів є складним завданням, оскільки для оптимального ведення потрібно залучати багатьох вузьких спеціалістів (ревматолога, невролога, дерматолога, пульмонолога, кардіолога, фізіотерапевта тощо).

Дитячі ідіопатичні запальні міопатії – рідкісні, проте серйозні хронічні захворювання. Найпоширенішим із них є ювенільний дерматоміозит (ЮД) – системне запальне ідіопатичне захворювання, у якого багато спільних рис з дерматоміозитом дорослих, але також є і чіткі відмінності: наявність поширеного васкуліту, виражені міалгії, ураження внутрішніх органів, висока частота розвитку кальцинозу.

Хоча сутність захворювання характеризується наявністю патогномічних шкірних уражень та проксимальної м'язової слабкості, клінічний прояв може бути дуже неоднорідним, а діагностика – дуже складною.

Удосконалення класифікаційних критеріїв, специфічні аутоантитіла, нові можливості патогістологічного дослідження та візуалізація м'язів

дозволили поліпшити діагностику підтипів даного захворювання, що вкрай важливо, бо рання діагностика й рання ініціація терапії залишаються наріжним каменем для оптимального прогнозу.

Цей посібник зосереджений на останніх розробках у розумінні проблеми ідіопатичних запальних міопатій у дітей в аспекті ювенільного дерматомиозиту як групи різних фенотипів із мінливою презентацією, патогенетичними механізмами, клініко-діагностичними особливостями, а також різними варіантами лікування та моніторингу.

Визначення, епідеміологія

Ідіопатичні запальні міопатії (ІЗМ) являють собою гетерогенну групу рідкісних хронічних аутоімунних захворювань, що характеризуються запальним ураженням поперечно-смугастої мускулатури й іноді шкіри, призводять до м'язової слабкості, збільшення концентрації м'язово-специфічних ферментів, наявності специфічної органної патології.

Основні типи ІЗМ включають дерматомиозит (класичний, ювенільний і аміопатичний), поліміозит (класичний і overlap-міозит), некротизуючий аутоімунний міозит/міопатію, антисинтезний синдром, спорадичний міозит зі включеннями.

В основі класифікації ІЗМ лежать особливості клінічної картини, вік маніфестації, імуногістопатологічні прояви та відповідь на лікування.

У цьому посібнику ми спочатку розглядаємо клініко-серологічні підтипи ЮД, перш ніж обговорювати особливості аміопатичного ЮД, антисинтезного синдрому, некротизуючої міопатії та синдромів перекриття. Найбільш поширеним та яскравим представником у дітей залишається ювенільний дерматомиозит.

Ювенільний дерматомиозит (хвороба Вагнера, хвороба Вагнера–Унферріхта–Хеппа, лілова хвороба) – це хронічне системне прогресуюче захворювання аутоімунного генезу з переважним ураженням поперечно-смугастих м'язів, шкіри та судин мікроциркуляторного русла.

Ця найпоширеніша запальна міопатія у дітей становить приблизно 85 % випадків. Загалом пацієнти з ювенільним дерматомиозитом (ЮД) становлять лише 7 % серед усіх випадків запальних міопатій. Найчастіше ЮД розвивається у дітей молодшого віку, причому визначено два умовні піки дебюту: у 3–5 та у 7–9 років відповідно. Дівчатка уражаються частіше, ніж хлопчики, зі співвідношенням 2,3:1 відповідно. Середній вік початку захворювання становить близько 6,7 року у дівчаток та 7,3 року у хлопчиків [1, 25].

Демографічні дослідження, проведені в США, відмічають етнічні відмінності захворюваності, яка є найбільшою для дітей європеїдної раси та найменшою для осіб латиноамериканського походження. Поширеність ЮД також дуже низька – 4–6 на 100 тис. дитячого населення і є значно меншою, ніж така при дерматомиозиті у дорослих (30 на 100 тис.) [2].

У вітчизняній літературі відсутні достовірні відомості про поширеність ЮД у дитячій популяції України. Проте необхідно відзначити, що протягом останніх десятиліть, коли ведеться активне вивчення ЮД, показники захворюваності, поширеності та демографічні характеристики щодо віку дебюту та гендерного співвідношення суттєво не змінилися.

Історія, опис і хронологія

Одну з перших класифікацій та діагностичні критерії ідіопатичних запальних міопатій опублікували у 1975 р американські вчені Anthony Bohan та James V. Peter. Виходячи з клініко-гістологічних особливостей, вони визначали діагноз запальної міопатії та розрізняли дерматомиозит за наявністю характерного ураження шкіри. З того часу поступово були описані ідіопатичні запальні міопатії.

Вже через рік, у 1976 р. було визначено перше антитіло анти-Mi₂ при цій патології. Потім більшість антитіл, націлених на аміноацил-tРНК-синтетазу, були виявлені між 1980 (разом з антитілом Jo-1, лідером цієї групи) та 1991 роками. У 1991 р. групою вчених Національного інституту артриту та захворювань опорно-рухового апарату, шкіри та Національного інституту охорони здоров'я (США) було оцінено внесок нових міозит-специфічних аутоантитіл у когорті з 212 пацієнтів, які спостерігалися з приводу запальних міопатій. Вперше було показано, що за цими аутоантитілами можна групувати пацієнтів в однорідні клініко-біологічні, а також прогностичні групи.

Потім, у 2003 р., конференція ENMC (Європейський нервово-м'язовий центр) уточнює гістологічні критерії біопсії м'язів для діагностики дерматомиозиту, які включають перифасцикулярну атрофію або наявність васкулопатії, але міозит-специфічні антитіла (МСА) не входять у класифікацію.

У кінцевому підсумку було описано ще шість антитіл, чотири з яких були пов'язані з дерматомиозитом, однак протягом 2000-х років численні дослідження, що описують серії випадків, чітко встановили, що п'ять міозит-специфічних антитіл є специфічними для дерматомиозиту. Це анти-Mi₂, анти-Tif1-γ, анти-NXP₂, анти-MDA₅ і анти-SAE.

Незважаючи на ці досягнення, остання класифікація Американського коледжу ревматології та Європейської ліги проти ревматизму (ACR/EULAR) 2017 р. не включила їх як діагностичні критерії міозиту або до класифікації для групи дерматомиозиту [3, 26]. Нещодавнє дослідження з використанням аналізу ієрархічного групування виявило, що міозит-специфічні антитіла були пов'язані з клінічними фенотипами, які відповідають чотирьом нинішнім групам ідіопатичних запальних міопатій. Критерії підкреслюють, що майбутні оновлення повинні включати роль нових МСА в діагностиці та класифікації ідіопатичної запальної міопатії на додаток до антитіл проти Jo-1.

У 2018 р. педіатрична ревматологічна міжнародна дослідницька організація «PRINTO» ініціювала розробку нових класифікаційних критеріїв ЮД, до яких запропоновано включити результати магнітно-резонансної томографії (МРТ) м'язів, оцінку кальцинозу, наявність виразок, опис біопсії, наявність дисфагії, дистонії, міалгії, деталізацію змін електроміографії (ЕМГ), виявлення міозит-специфічних та міозит-асоційованих аутоантитіл, дані ультразвукової діагностики (УЗД) м'язів, капіляроскопії, рівня неоптерину [4].

Проте виявлено, що релевантними¹ при ювенільному дерматоміозиті залишаються лише патогномонічний висип на шкірі, підвищення ферментів міолізу та м'язова слабкість.

Етіологічні та патогенетичні особливості

Детальне резюме основних патомеханізмів дерматоміозиту у дітей виходить за рамки цього посібника та клінічно орієнтованого огляду.

Хоча етіологія ЮД залишається неясною, прийнято вважати, що він викликається васкулопатією в м'язовій тканині, багатьох інших системах та органах генетично сприйнятливих осіб, можливо, у відповідь на тригери навколишнього середовища.

Зареєстровані тригерні фактори включають інфекційних агентів (вірус Коксакі, вірус грипу, парвовірус, вірус гепатиту В, стрептокок групи А, токсоплазми, борелії), а також вакцини, ультрафіолетовий вплив та ліки. Крім того, доведено, що розвиток інфекційного синдрому в перші 6 міс від дебюту захворювання підвищує ризик рецидивного перебігу ЮД [5, 27].

Провідною ланкою патогенезу ЮД є розвиток порушень імунологічної толерантності та імуноопосередкованої васкулопатії судин дрібного калібру. На додаток до взаємозв'язку з людськими лейкоцитарними антигенами (HLA) поліморфізми, пов'язані з ЮД, повідомляються в генах, що кодують промотор TNF- α , інтерлейкін-1 β , антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1, регуляторний фактор інтерферону 5 (IRF5), манозозв'язуючий лектин (MBL), хемокін (C-C), ліганд 21 (CCL₂₁), фосфоліпаза С-подібний білок 1 (PLCL₁) та В-лімфокінази (BLK).

Основні комплекси гістосумісності II класу стимулюють активацію CD₄ Т-клітин, підтримуючи руйнівну роль CD₄ Т-клітин в імунній відповіді. Зменшення або втрата функції регуляторних Т-клітин призводить до збільшення прозапальних Т-клітин, включаючи хелперні Т-клітини 17-го типу (Th₁₇), що змінює всю функцію Т-клітин до прозапального стану, а інтерлейкін (ІЛ)-17, що вивільняється клітинами Th₁₇, ще більше запускає вивільнення цитокінів ІЛ-2, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-15, викликаючи збільшення експресії молекул МНС класу I на м'язових волокнах, що дозволяє Т-клітинам-кілерам активно функціонувати.

¹ Релевантність – міра відповідності отриманого результату бажаному.

При розвитку запального міозиту були запропоновані патологічні ролі макрофагів, Т-клітин, плазмцитоподібних дендритних клітин, аутоантитіл [6].

Гістопатологічні дослідження виявили ішемічні зміни внаслідок системної васкулопатії, а також картину апоптозу м'язових клітин, посилення запалення, опосередкованого інтерфероном (ІФН) I типу при ЮД. Аномальна активація комплементу та аномальна регуляція ІФН I типу активують Т- і В-клітини, які починають брати участь у виробництві аутоантитіл [6].

Вважається, що висока експресія є ключем до виробництва аутоантитіл, і ВАФФ (активуючий фактор В-клітин) у м'язових волокнах перифасціальної ділянки є необхідним фактором для того, щоб В-клітини диференціювалися в плазматичні клітини на останніх стадіях для вироблення антитіл. Аномальна активація комплементу може залежати від цих антитіл, і в кінцевому підсумку мембраноатакувальний комплекс, що складається з комплементу C5–C9, призводить до пошкодження клітин або їх загибелі.

Визначальну роль у формуванні як гуморальних, так і клітинних аутоімунних реакцій при ЮД відіграє мікрохімеризм [7]. Оскільки у деяких хворих у стінках внутрішньом'язових судин виявлені відкладення імуноглобулінів, припущена наявність специфічних аутореактивних антитіл.

Класифікаційні критерії

Класифікація ідіопатичних запальних міопатій залишається темою багатьох дискусій. Спроби класифікувати гетерогенну групу захворювань із можливим ураженням кількох органів, значними перекриваючими ознаками, різними патологічними молекулярними механізмами, які ще належить повністю розшифрувати, є складними завданнями сучасної медицини.

Загальноприйнятої класифікації ЮД також не існує. Нещодавно визначена система класифікації I-го Європейського альянсу ревматологічних асоціацій та Американського коледжу ревматології (EULAR-ACR) описує цю хворобу як найбільш поширений тип ідіопатичних запальних міопатій у дітей. Однак для класифікації, яка точно охоплює підтипи ЮД і розмежує інші форми ідіопатичних запальних міопатій у дітей, включаючи ювенільний поліміозит, імуноопосередковану некротизуючу міопатію або overlap-синдром міозиту, буде потрібно подальше уточнення.

Згідно з МКХ XI перегляду (2018 р.) ЮД належатиме до рубрики 4A41 (ідіопатична запальна міопатія):

- 4A41.01 – ювенільний дерматоміозит;
- 4A41.0Z – дерматоміозит неуточнений;
- 4A41.1 – поліміозит.

Як критерії діагнозу ЮД досі використовуються критерії за Bohan and Peter (1975), чутливість яких у дітей становить 98,9 %, специфічність – 90,3 % [8].

Більшість міжнародних експертів сходяться на думці, що сучасний золотий стандарт для надійної діагностики міозиту вимагає належної клінічної оцінки, широкої оцінки аутоантитіл, біопсії м'язів із детальною гістологічною та імуногістологічною роботою.

Класифікаційні критерії Американського коледжу ревматології та Європейської ліги проти ревматизму (ACR/EULAR, 2017) мають загальний числовий бал для кожного значення, який потім використовується для класифікаційної підгрупи ювенільного дерматомиозиту, поліміозиту, дерматомиозиту дорослих – з даними біопсії або без них, де сукупність критеріїв має «визначений», «імовірний» або «можливий» попередній діагноз.

Усі вони об'єднані у дуже простий у використанні web-калькулятор: <http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/>.

Чутливість і специфічність нових критеріїв порівнювалися з усіма відповідними попередніми діагностичними критеріями. Нові критерії досягли загальної чутливості 93 % та специфічності 88 % при біопсії, і обидва були значно нижчими без біопсії (87 % чутливості та 82 % специфічності). Проте автори визнають, що існує необхідність перевірити нещодавно опубліковані діагностичні критерії, які вони називають «тимчасовими», і переглянути їх для включення більшої кількості аутоантитіл, більш специфічних особливостей біопсії, а також включення некротичної міопатії та перехресного синдрому з міозитом як окремих класифікаційних підгруп, оскільки обидва належать до спектра підтипів міозиту, які було запропоновано нещодавно [9].

Крім клінічних параметрів, пацієнти повинні оцінюватися параклінічними методами. Зокрема, такі параметри МРТ, як запалення, фіброз та атрофія можна використовувати для визначення субклінічної картини активності захворювання, особливо при ЮД. Точні та широко прийняті алгоритми оцінки допоможуть покращити майбутнє використання МРТ як додаткового елемента клінічного спостереження та сприяти подальшому його використанню для клінічних випробувань [10].

У 2019 р. на нараді під егідою Європейського нервово-м'язового центру, присвяченій перегляду діагностичних критеріїв, було прийнято рішення щодо включення міозит-специфічних антитіл до діагностичних критеріїв ідіопатичних запальних міопатій. Досягнення в патофізіологічному розумінні можуть дати можливість у майбутньому визначити терапевтичні стратегії, адаптовані до різних антитіл [11, 28].

Міозит-специфічні аутоантитіла та їх клініко-фенотипічні характеристики

Міозит-специфічні аутоантитіла (МСА) пов'язані зі специфічними клінічними проявами ЮД. У пацієнтів виявлено 5 основних МСА, а саме **анти-Mi₂** – антибілок комплексу Mi₂, **анти-Tif1-γ** – антитранскрипційний проміжний фактор 1-γ, **анти-NXP₂** – антинуклеарний матричний білок 2,

анти-MDA₅ – антимеланомний диференційний антиген 5, **анти-SAE** – антитіла проти малого ферменту-активатора убіквітиноподібного модифікатора.

Різні підтипи МСА мають різну спрямованість у клінічній діагностиці та лікуванні ЮД, подальшому спостереженні, покращанні якості життя та продовженні часу виживання [12]. Антитіла проти Tif1- γ , NXP₂ і MDA₅ є найбільш поширеними при ЮД з наступним розподілом 18–15–6 %. У дорослих найбільше представлені анти-Tif1- γ (38–41 %), Mi₂ (2–38 %) і NXP₂ (14–25 %) і навпаки, анти-SAE є найменш поширеними антитілами, їх виявляють у дорослих майже виключно в 1–10 % випадків [1]. Поговоримо про них докладніше.

1. Антитіла проти Mi₂

Анти-Mi₂ – це перше міозит-специфічне аутоантитіло, описане у 1976 р. Білок Mi₂ є субодиноцею комплексу «Mi₂/нуклеосома», пов'язаний із ремоделюванням деацильюючого комплексу, який регулює транскрипцію генів.

У 1985 р. було повідомлено, що серопозитивний рівень дітей з цими аутоантитілами при ЮД становив 4–10 %. Антитіла до Mi₂ дуже корелюють з фоточутливістю, і у дітей з позитивними антитілами до Mi₂ часто виявляють класичні шкірні прояви, такі як геліотропний висип, папули Готтрона, знак V-нашийника, знак хустки тощо [34]. Серйозні ураження шкіри, такі як відкладення кальцинозу та виразкові ураження судин, є рідкісними. Існує пряма позитивна кореляція між титрами анти-Mi₂, рівнем креатинінази в сироватці крові та ступенем фіброзного некрозу при м'язовій біопсії. З точки зору прогнозу, це антитіло відіграє захисну роль, оскільки час клінічного лікування дітей із цим підтипом значно коротший, ніж у дітей з іншими підтипами МСА [13].

У даний час припускається, що сприятливий прогноз пов'язаний із високою експресією антитіл до Mi₂ у регенерованих м'язах. У цілому діти з позитивними антитілами до Mi₂ мають кращий прогноз, але рецидиви можливі в довгостроковій перспективі.

Клінічні дані ритуксимабу при дерматоміозиті показали значне зниження та ремісію показників хемокіну, інтерферону та клінічних проявів у цій групі антитіл [14], тому ритуксимаб може бути препаратом вибору для дітей, серопозитивних за анти-Mi₂.

2. Антитіла проти Tif1- γ

Tif1 – це пухлинний підтримуючий білок, відповідальний за регулювання транскрипції та інгібування пухлин, а три субодиноці білка Tif1 (α , β та γ) відповідають відповідним аутоантитілам, де анти-Tif1- γ є найбільш поширеним цільовим антитілом у пацієнтів з дерматоміозитом. Це МСА було відкрито у 2006 р. Американською командою вчених [Targoff I. N., Mamuyova G., Trieu E. P. et al].

Серопозитивний рівень у дітей з ЮД становить 18–35 %, що свідчить про провідне місце саме цього аутоантитіла у таких пацієнтів [15]. Ураження шкіри у них першочергові, з більш частими рецидивами. Крім типової еритеми навколо очей з ліловим забарвленням у формі окулярів, у пацієнтів наявні характерні «псоріазоподібні» ураження, гіперкератотичні папули Готтрона² або навіть гіпопігментовані ураження й телеангіоектазії («червоні на білому»). Симптомами міозиту з антитілами проти Tif1- γ в основному є м'язова слабкість і ліподистрофія, іноді з міалгією, відносно низьким рівнем альдолази та креатинкінази. Відкриття гена сімейства Tif1 в соматичних клітинах пацієнтів може пояснити причину злоякісного новоутворення у пацієнтів з цим підтипом, проте цей ризик значно пов'язаний з віком (38–71 % дорослих пацієнтів мають пухлини) [16]. Титри антитіл проти Tif1- γ у дітей не відображають рівня ризику злоякісних новоутворень, але відображають активність захворювання та відстежують ефективність лікування та рецидиви. Про супутні пухлини у дітей за наявності цих аутоантитіл не повідомлялося. Інші клінічні прояви, такі як феномен Рейно, артралгія рідкісні в цьому підтипі. Діти з цим підтипом мали найнижчий рівень клінічної відповіді, лише 62,5 %, що потребувало застосування іншої лінії лікування, а рівень рецидивів досягав 33,3 % [17].

3. Антитіла проти NXP₂

NXP₂ – це ядерний матричний білок, який бере участь у кількох функціях, що включає регулювання транскрипції та метаболізму РНК [46]. Вперше він був виявлений у дітей в 1997 р. і є другим за поширеністю антитілом у пацієнтів з ЮД (показник виявлення 20–25 %), де середній вік початку захворювання становить 6 років. Зазвичай частіше зустрічається в молодших дітей порівняно з іншими МСА. Наявність цих аутоантитіл пов'язана з більш серйозним пошкодженням м'язів, розвитком кальцинозу³. У 50 % дітей частота кальцинозів була зворотно співвіднесена з віком початку захворювання, тобто чим він молодший, тим вище захворюваність на кальциноз.

² Генріх Адольф Готтрон (1890–1974) – німецький дерматолог, який відкрив папули синюшного відтінку, що розташовані на розгинальній поверхні суглобів (найчастіше міжфалангових і п'ястково-фалангових, іноді суглобів кистей, ліктьових, колінних та гомілковостопних. Симптом Готтрона – це еритематозні або синюшного відтінку плями в тій самій локалізації.

³ Кальциноз – це аномальне відкладення нерозчинних солей кальцію в тканинах, зокрема шкірі, підшкірній клітковині, сухожиллях, фасціях та м'язах. Механізм залишається неясним (внутрішньоклітинне накопичення кальцію на фоні зміни клітинної мембрани шляхом запалення, місцева ішемія судин, дисрегуляція механізмів, що контролюють відкладення та розчинність кальцію та фосфату, а також мітохондріальні пошкодження м'язових клітин).

У дітей із ЮД, серопозитивним за анти-NXP₂ антитілами, в основному спостерігаються класичні ураження шкіри з дифузним набряком, атрофія м'язів, важка м'язова слабкість, міалгія та дисфагія. Біопсія м'язів показує мікросудинний інфаркт, ішемічні м'язові волокна та втрату капілярів. У подальших дослідженнях діти з цим підтипом мали більш часті госпіталізації та гірший стан роботи м'язів протягом 2-річного періоду [18]. Суть міопатії вторинна відносно м'язової ішемії, викликаній судинними ураженнями, тому високими є частота шлунково-кишкових кровотеч і швидкість перфорації. Переважно процес локалізується у дванадцятипалій кишці за очеревиною, що може неправильно діагностуватися клінічно і сприяти високому рівню смертності.

Зв'язок між кишковим васкулітом і антитілами до NXP₂ також був вперше описаний саме у дітей. Подібно до антитіл проти Tif1- γ , ризик розвитку раку збільшився в 3,68 рази у дорослих пацієнтів з антитілами до NXP₂, але про співіснуючі пухлини у дітей не повідомлялося.

Прогностичні дослідження показали, що пацієнти з ЮД, які були позитивними на антитіла до NXP₂, мали найвищий рівень рецидивів – 43 % [16].

4. Антитіла проти MDA₅

MDA₅ – це білок родини генів I, індукованих ретиноевою кислотою (RIG-I-like рецептори), РНК-специфічний фермент, що бере участь у протівірусній імунній відповіді, зокрема шляху інтерферону.

Це антитіло було описано в 2005 р. на когорті японських пацієнтів з аміопатичним дерматоміозитом. Хвороба з цими аутоантитілами має найбільший ризик системного ураження та найгірший прогноз через прогресуюче інтерстиціальне ураження легенів (більш ніж у 80 % випадків). Серопозитивність дітей з ЮД за цим аутоантитілом становить 7–12 %, проте серопозитивний рівень азіатського населення відносно високий [19].

Шкірні прояви у пацієнтів з позитивними антитілами до MDA₅ тісно пов'язані з судинними ураженнями, також повідомлялося про випадки важкого судинного некрозу у дітей з ЮД. Шкірні прояви включають виразки, пальмарні папули, дифузну алопецію, болючі виразки ротової порожнини та панікуліт. Пальмарні папули частіше зустрічаються в складках долонних або міжфалангових суглобів та часто болючі. Дослідження показали, що діти мають більш високі показники змін рельєфу шкіри, ніж дорослі.

Залучення до ураження м'язів найчастіше відсутнє або помірне (аміопатичний тип), характерне ураження шкіри з більш частими виразками (69 %), пальмарними папулами, дифузною алопецією, болючими виразками ротової порожнини та панікулітом. Дуже часто виникає артрит (100 %) та можна відзначити наявність ознак вовчакового ряду (46 %) або асептичних абсцесів (17 %) [Melki et al.].

Крім того, в одному дослідженні повідомлялося про зв'язок між анти-MDA₅ та атріовентрикулярною блокадою II ступеня, розширюючи клінічні прояви цього підтипу.

5. Антитіла проти SAE

Аутоантитіла проти SAE (анти-малі убіквітиноподібні модифікатори, що активують гетеродимер ферменту) – нещодавно виявлені аутоантитіла при ЮД, описані у 2007 р. [58]. Серопозитивність європейських дітей з ЮД за цими аутоантитілами становить 6–8 %, азійських – 2 %.

Пацієнти з позитивними антитілами до SAE часто мають типовий висип та ознаку Готтрона. Траплялися випадки стійких виразок шкіри [18], але взаємозв'язок доки неясний, і в цьому випадку для поліпшення симптомів успішно застосовувався внутрішньовенний γ -глобулін.

Пацієнти з анти-SAE антитілами мають легкі симптоми, розвивається помірна м'язова слабкість та міалгія залежно від прогресування захворювання. Ретроспективне дослідження в Китаї показало, що середній інтервал від початкового висипу до початку міозиту становив 3,5 міс, і порівняно з антитіло-негативною групою середній вік початку дерматоміозиту в позитивній групі був вищим, як і частота дисфагії.

Kishi та ін. [20] повідомляли про перший випадок анти-SAE позитивної дитини (8-річна дівчинка) з ЮД, ускладненим інтерстиціальним захворюванням легень, який мав лише сухий кашель та підтверджену візуалізацію (пневмонія). У пацієнта не було прогресування м'язових симптомів та дисфагії протягом 24-місячного періоду спостереження, що відрізняється від попередніх повідомлень дерматоміозиту у дорослих пацієнтів із МСА (міозит-специфічними антитілами).

Цікавим був той факт, що виявлена наявність анти-SAE антитіл пов'язана зі впливом препаратів гідроксихлорохіну, що клінічно характеризується наявністю гідроксихлорохін-асоційованого висипу шкіри у дорослих із дерматоміозитом.

6. Додаткові аутоантитіла

Крім того, існують *аутоантитіла, спрямовані проти пептиду розпізнавання сигналів (SRP) і HMG-CoA-редуктази (3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензим А-редуктази (HMGCR))*, пов'язані з імуноопосередкованим некротизуючим міозитом. Частота їх наявності при ЮД становить 1,6 % пацієнтів [21].

Клінічна картина охоплює виражену м'язову слабкість з мінімальним висипом або взагалі без нього. Високо підвищений рівень креатинінкінази, виявлений у цих випадках, може свідчити про порушення мембрани міофібри внаслідок важкої імуноопосередкованої некротизуючої міопатії.

Поширеність анти-HMGCR аутоантитіл у пацієнтів з ЮД оцінюється приблизно в 1 %.

У дослідженні, проведеному Takayuki et al., у всіх педіатричних пацієнтів з аутоантитілами проти HMGCR спостерігалася дистальна слабкість у згиначах і розгиначах зап'ястя та гомілковостопного суглоба, епізоди падіння, атрофія м'язів та втома. При цьому у кожного пацієнта розвивалися артралгії та контрактури суглобів.

Крім міозит-специфічних аутоантитіл, біомаркери, пов'язані з активацією макрофагів, неоптерин і галектин-3/9, є найбільш обговорюваними в даний час біомаркерами активності захворювання при дерматомиозиті, а нові циркулюючі Т-клітинні підмножини CD4+CXCR5+CCR7loPD-1hi та TIGIT+CD226+CD4 Т-клітини можуть потенційно містити біомаркери активності захворювання при дерматомиозиті [22].

Міозит-асоційовані аутоантитіла часто зустрічаються у дітей з додатковими симптомами різних аутоімунних захворювань сполучної тканини. ЮД може перекриватися системним склерозом, запальним артритом або системним червоним вовчаком. Найбільш відомими міозит-асоційованими аутоантитілами у пацієнтів з ЮД є антиполіміозит-склеродермія (PM-Scl) та анти-U1-рибонуклеопроїєїн (RNP) аутоантитіла. Повідомлялося про аутоантитіла проти PmScl у пацієнтів, які виявляли клінічні ознаки як міозиту, так і системного склерозу (SSc).

Перекриття склеродермія/міозит має сприятливий прогноз через легкий міозит та хорошу відповідь на лікування. Тим не менш, було виявлено, що ці аутоантитіла пов'язані з розвитком кальцинозу. У педіатричних пацієнтів також можуть спостерігатися інтенсивні висипання на шкірі. Анти-U1-RNP аутоантитіла виникали рідше при ЮД, переважно ідентифікувалися у пацієнтів з вовчаком та змішаним захворюванням сполучної тканини [23].

Узагальнена характеристика МСА представлена у *табл. 1*.

Таблиця 1

Міозит-специфічні аутоантитіла при ювенільному дерматомиозиті

Ауто-антитіла	Аутоантиген	Поширеність, %	Відповідь на лікування	Значення
Анти-Tif1-γ	Фактор транскрипції посередника 1-γ	32	Ця підгрупа пацієнтів частіше отримує лікування біологічними препаратами та/або внутрішньовенним циклофосфамідом	Важкі шкірні захворювання: ліподистрофія, виразки на шкірі та набряки
Анти-Mi2	Ремоделювання нуклеосом деацетилазного комплексу (NuRD)	4–10	Добре реагують на традиційну терапію	Більша м'язова слабкість, дисфагія та набряки
Анти-MDA5	Меланом-асоційований білок 5	7–33	Часто потребує інтенсивної імуносупресивної терапії, що поєднує кілька імуносупресантів	Швидко прогресуюче інтерстиціальне захворювання легенів, вищі рівні ІЛ-18, ІЛ-6 та феритину
Анти-NXP2	Ядерний матричний білок 2b	15–23	Потрібне більш агресивне лікування з меншим рівнем ремісії протягом періоду спостереження	Значна м'язова слабкість, контрактури суглобів, шийний васкуліт, поліартрит, кальциноз

Ауто-антитіла	Аутоантиген	Поширеність, %	Відповідь на лікування	Значення
Анти-SAE	Малий убіквітин-подібний модифікатор, що активує фермент	1	Добре реагують на традиційну терапію	Аміопатичний дерматоміозит
Анти-SRP	Пептид розпізнавання сигналів (SRP)	1,6	Погано реагують на стандартне лікування, однак задовільна відповідь на агресивне лікування комбінацією ритуксимабу, циклофосфаміду подальшим підтриманням метотрексатом та інтенсивною щоденною фізичною терапією	Імуноопосередкований некротизуючий міозит, важке захворювання м'язів, ураження серця
Анти-HMGCR	HMG-CoA-редуктаза (3-гідрокси-3-метил-глутарилкоензим А редуктаза (HMGCR))	1	Погано реагує на стандартне лікування, лише часткові відповіді на численні імуносупресивні препарати	Імуноопосередкований некротизуючий міозит, несприятливий перебіг хвороби

Таким чином, міозит-специфічні аутоантитіла сильно корелюють із клінічними проявами ЮД, що є дуже корисним для лікування, прогнозу та подальшого спостереження за цим контингентом пацієнтів.

Прогноз у анти-Mi₂-позитивних пацієнтів сприятливий, клінічні симптоми типові. У пацієнтів з позитивними антитілами проти MDA₅ хвороба часто супроводжується дифузними інтерстиціальними захворюваннями легенів та виразками шкіри, а симптоми міозиту виражені слабо.

Пацієнти з позитивними антитілами проти NXP₂ схильні до кальцинозу, який пов'язаний зі шлунково-кишковими кровотечами і перфорацією, а пацієнти з позитивними антитілами проти Tif1-γ мають дифузні, важко вильковні ураження шкіри. Антитіла проти SAE менш виявлені у дітей з ЮД.

Безумовно, необхідні додаткові дослідження, щоб знайти зв'язок між МСА та клінічними проявами. Проте викликів, з якими ми стикаємося, набагато більше, наприклад, значна частина пацієнтів з ЮД все ще має «серологічні розриви», лабораторне виявлення чутливості та відмінностей специфічності МСА, а також складність відповідних клінічних проявів, коли відбувається співіснування подвійних антитіл у сироватці крові дітей з ЮД, що висуває більш високі вимоги до досліджень МСА.

Клінічна характеристика ювенільного дерматоміозиту

Особливості клінічної картини ЮД, як і всіх системних захворювань сполучної тканини, різноманітні. Діагностика цієї хвороби ґрунтується здебільшого на результатах клінічного та лабораторного обстеження. За даними Patwardhan та співавт., діагноз ЮД може затримуватися майже на півріччя [18], причому у дітей молодшої вікової групи тривалість затримки діагнозу ще більша (5,6 міс проти 4,5 міс відповідно).

Клінічна картина ЮД може істотно варіювати залежно від варіанту його дебюту. Початок захворювання гострий, з лихоманкою, явищами прогресуючої м'язової слабкості, болем в уражених м'язах та зменшенням маси тіла [24]. Лише в поодиноких випадках, на відміну від дорослих, при ЮД у дебюті відмічають синдром Рейно.

Приблизно у 25 % дітей захворювання починається гостро, бурхливо, з високою лихоманкою, пітливістю, підвищеною саливацією, набряками обличчя та яскравим дерматитом. Ураження м'язів супроводжується інтенсивним больовим синдромом, прогресуючою м'язовою слабкістю. Швидко наростають м'язова та загальна дистрофія. При підгострих варіантах захворювання (50 %) її розвиток більш уповільнений: температура тіла субфебрильна, наростання всіх зазначених симптомів поступове, послідовне (від 2–3 тиж до 2–3 міс).

При первинному хронічному варіанті процес розгортається протягом 1–3 років, супроводжується ще повільніше прогресуючими шкірними та м'язовими симптомами і нерідко діагностується лише при появі суглобово-м'язових контрактур або кальцинатів.

Шкірний синдром у вигляді дерматиту на відкритих частинах тіла є постійним симптомом захворювання. Геліотропний висип, папули Готтрона та ознака Готтрона є патогномонічними та пов'язані з активністю захворювання, хоча ознака Готтрона може зберігатися після досягнення ремісії.

Геліотропний⁴ висип (пурпурно-червона еритема з набряком верхніх повік) – це еритема навколо очей у формі окулярів (*рис. 1*), з ліловим забарвленням (т. зв. геліотропна), часто поєднана з набряком навколо очей, яка спостерігається у 30–60 % пацієнтів. Такі шкірні зміни відрізняються значною стійкістю, синюшним відтінком, можуть супроводжуватися лущенням і свербіжем [29].

На відміну від системного червоного вовчака еритема має ціанотичний відтінок («колір геліотропу», звідси друга назва дерматоміозиту «лілова

⁴ Геліотропізм (від д.-гр. ἥλιος – «сонце» + τροπή – «поворот») – здатність рослин набувати певного становища під впливом сонячного світла, викликається в основному синьою частиною спектра. В контексті висипу мається на увазі червонувато-фіолетове або бузкове забарвлення.

хвороба)), розташовується на обличчі у вигляді періорбітальних «окулярів», «метелика», на вушних раковинах, над суглобами. Еритема метелика, яка поширюється по щоках по обидва боки кореня носа, нерідко по всьому обличчю, часто є початковим дерматологічним симптомом ЮД. Останні роботи свідчать про можливість шкірного ураження у 17,9 % в дебюті зі шкірними проявами без м'язової слабкості. Вважається, що ізольоване чи передуюче шкірне ураження при ЮД більше притаманне особам азійської популяції [8]. Еритема може супроводжуватися інфільтрацією, гіперкератозом або стоншенням шкіри за типом цигаркового паперу. Нерідко вона поєднується з набряками губ, вушних раковин, періорбітальної клітковини.



Рис. 1. Геліотропний висип.

Зображення використовується за згодою матері та дитини (Boyarchuk O., Kuka A., Yuryk I. Clinical and autoantibody phenotypes of juvenile dermatomyositis. *Reumatologia*. 2022. № 60(4). P. 281–291.)

Висип може поширюватися на шию та грудну клітку, верхню частину спини, верхні кінцівки, живіт (еритема декольте у формі літери V, еритема задньої частини шиї і плечей – *симптом хустки*, бічної поверхні стегон – *симптом кобури*).

Висип у дітей може бути поліморфним: водночас на шкірі є різні елементи та вогнища гіпо- і гіперпігментації (*пойкілодермія*), що свідчить про хронічне захворювання.

Встановлено, що початок висипу та міозиту може бути неодноточасним при ЮД [30]. Дослідниками зазначено, що у 42,86 % випадків з ізольованим шкірним ураженням можуть протягом тривалого часу (більше 10 років спостереження) не розвиватися м'язове ураження чи підвищення активності ферментів міолізу в сироватці крові.

Іноді дерматит має сквамозний характер і нагадує atopічний дерматит, себорею або псоріаз, через що пацієнти можуть тривало затримуватися під спостереженням дитячих алергологів та дерматологів. Дуже характерною є еритема фіолетового кольору на розгинальних поверхнях верхніх кінцівок у вигляді широкої смуги, деревоподібне ліведо, периферичні набряки кистей та стоп, почервоніння навколони́гтьових валиків та симптом Готтрона [27].

Папули Готтрона – це папули синюшного відтінку з гіпертрофією епідермісу, розташовані на розгинальній поверхні суглобів (найчастіше міжфалангових і п'ястково-фалангових суглобів, іноді суглобів кистей, ліктьових, колінних та гомілковостопних суглобів). *Симптом (ознака) Готтрона* – це пурпурно-червона атрофічна еритема з лущенням на розгинальних поверхнях суглобів пальців (*рис. 2*). Висипання над міжфаланговими та п'ястково-фаланговими суглобами кистей рук залишають після себе під час стихання процесу (частіше через 1–2 роки) своєрідні депігментовані атрофічні рубчики. Вони є типовими для ЮД та вважаються «візиткою» захворювання.

Сквамозний характер висипу в деяких випадках наводить на думку про псоріаз, але відомі випадки істинного поєднання цих двох захворювань. Висип при ДМ може бути поліморфним. Так, відомий термін «пойкілодерматомиозит», коли на шкірі пацієнтів є різноманітні висипання та вогнища гіпо- та гіперпігментації, тобто пойкілодермія. Виділяючи ураження придатків шкіри, слід згадати про можливу осередкову, рідше тотальну алопецію.



Рис. 2. Папули та ознака Готтрона.

Зображення використовується за згодою матері та дитини (Boyarchuk O., Kuka A., Yuryk I. Clinical and autoantibody phenotypes of juvenile dermatomyositis. *Reumatologia*. 2022. № 60(4). P. 281–291)

Періунгуальна еритема не є специфічною, але часто спостерігається як початковий симптом ЮД. Можливе дистрофічне ураження нігтів. Подовження епітелію нігтя і розширені капіляри нігтьової складки характерні як для ЮД, так і для склеродермії (рис. 3).



Рис. 3. Періунгуальна еритема.

Зображення використовується за згодою матері та дитини

Судинний компонент представлений капіляритами долонь, сітчастим ліведо на грудях, спині, пахвових ділянках і кінцівках (рис. 4), а в пізнішому періоді – телеангіектазіями, частіше на верхніх повіках або в ділянках нігтьового ложа. Генералізоване ураження судин, особливо характерне для дітей дошкільного віку, часто супроводжується болем в уражених зонах, некрозами, виразками, нагноєнням і в деяких випадках потребує диференційного діагнозу із системними васкулітами.



Рис. 4. Livedo reticularis (деревоподібно розгалужені плями).

Зображення використовується за згодою матері та дитини

Морфологічні зміни неспецифічні: гіпер- і паракератоз епідермісу, набрякання колагенових волокон, ділянки склерозу, гіалінозу та звалнення в дермі та периваскулярні інфільтрати, які складаються переважно з лімфоцитів та макрофагів.

Шкірні прояви ЮД у більшості випадків з'являються на декілька місяців раніше за ураження м'язів.

Ураження слизових оболонок з появою гіперемії та точкових крововиливів зустрічається у вигляді хейліту, гінгівіту, стоматиту аж до ерозивно-виразкового езофагіту, рідше страждають шлунок та кишечник. Найчастіше розвиваються специфічний гінгівіт. Можливий розвиток катарального та субатрофічного риніту, кон'юнктивіту, вульвовагініту [25].

При проведенні езофагогастродуоденоскопії дітям з ЮД порушення моторики шлунка та дванадцятипалої кишки (дуоденальний та гастроезофагеальний рефлюкси) виявлені у 70 % пацієнтів. Крім того, характерно загострення гастродуоденіту, коли запальні зміни локалізувалися частіше в антральному відділі шлунка (дифузний антральний гастрит), рідше в дванадцятипалій кишці.

Міопатичний синдром при ЮД є провідним у клінічній картині. Він складається з міалгій, болючості та зміни консистенції м'язів при пальпації, м'язовій слабкості. Остання характеризується значним обмеженням самостійних рухів: дитина не може самостійно встати, сісти, підняти ногу на сходинку, утримувати будь-який предмет у руці, розчісуватися, одягтися без допомоги тощо. Проблемою виявлення м'язової слабкості у дітей молодшого віку є відсутність можливості самостійно поскаржитися, часто батьки впродовж тривалого часу неправильно трактують симптоми, вважають дитину лінивою, тихою (дитина сидить, не грає в активні ігри) або надмірно активною (внаслідок чого дитина падає).

Поступово може розвиватися ураження м'язів шиї, при якому діти не можуть навіть утримувати голову, з приводу чого батьки звертаються до лікарів-неврологів. Залучення до процесу м'язів глотки призводить до дисфагії, коли виникає захлинання під час ковтання, затікання їжі в носову порожнину, аспірація. Ураження м'язів гортані викликає дисфонію з гугнявим відтінком голосу та охриплістю, яку також часто вважають проявом хронічної патології носоглотки [25].

Найважчим при ураженні скелетних м'язів є пошкодження міжреберних м'язів та діафрагми, яке призводить до зменшення життєвої ємності легенів і розвитку вторинних ускладнень з боку органів дихання запального характеру, внаслідок чого дітей тривало спостерігають пульмонологи або імунологи з приводу рецидивних пневмоній [26].

У гострому періоді відзначають набряк, «тестувату» структуру або «дерев'яну» щільність м'язів, їх болючість при пальпації та зростаючу слабкість. Пацієнти стають малорухливими, перестають грати в активні ігри, часто падають, не можуть піднятися по сходах, сідати навпочіпки і вставати (симптоми «горщика», «сходинки», «автобуса»). Пацієнти лежать у вимушеній позі на спині або на боці, не можуть відірвати голову від подушки,

самостійно повернутись на бік, сісти. Зі сторонньою допомогою сідають і зберігають сидяче становище з опущеними ногами і головою, що звисає, тобто позу остаточного знерухомлення.

Знижуються або випадають рефлекси, розвивається міогенний парез або параліч, у т. ч. міогенний бульбарний (псевдобульбарний) синдром із явищами дисфагії, дисфонії, дизартрії. Діти дуже погано ковтають, заглинаються, рідка їжа виливається в них через ніс, мова гугнява, тиха, нерозбірлива. Можливі розлади дихання, обмеження екскурсії грудної клітки до 1–2 см і менше, аспірація їжі або слини з рефлекторною зупинкою дихання.

Генералізована м'язова слабкість може супроводжуватися спонтанними міалгіями або тими, що посилюються при рухах і пальпації. Іноді біль у ділянці черевних м'язів може симулювати гострий живіт.

При гострому перебігу хвороби м'язовий синдром через 1–2 міс виявляється у всіх хворих, при підгострому – через 1–2 роки у 80 % пацієнтів, при первинно хронічному ще пізніше, зазвичай при використанні спеціальних методів дослідження або при виконанні особливо складних вправ.

Коли стихає гострий процес, біль і м'язова слабкість зменшуються, з'являються «червоподібні», міопатичні рухи, можливість підйому з горизонтального у вертикальне положення з опорою на руки, неповне сидання навпочіпки, хода з розставленими ногами («качина»). Можуть зберігатися носовий відтінок голосу, утруднення при ковтанні їжі. Слід підкреслити, що ЮД більш властиво ураження проксимальних та осьових м'язів. Значно рідше (10–15 %), скоріше як виняток зустрічаються симптоми дистальної міопатії, ймовірно, пов'язані з супутнім полірадикулоневритом.

Після гострого дифузного запалення розвивається прогресуюча м'язова гіпотрофія, що захоплює також переважно осьові та проксимальні групи м'язів. Іноді на тлі схуднення м'язів таза та стегон виявляється псевдогіпертрофія м'язів гомілок. При несвоєчасному або неправильному лікуванні з наростанням склеротичних процесів з'являються важкі м'язові або суглобово-м'язові контрактури, що різко порушують обсяг рухів і призводять до інвалідизації.

Однак у деяких випадках відсутня м'язова слабкість, незважаючи на ураження шкіри: *ювенільний аміопатичний дерматоміозит* (ЮАД) та *ювенільний гіпоміопатичний дерматоміозит* (ЮГД).

ЮГД визначається як випадки відсутності клінічно м'язової слабкості, незважаючи на клініко-патологічно підтверджені класичні шкірні прояви ЮАД та наявність міозиту при лабораторних, електрофізіологічних та/або рентгенологічних дослідженнях. Пацієнти з ЮАД не мають клінічних або лабораторних доказів міозиту, незважаючи на клініко-патологічно підтверджені ураження шкіри, характерні для ЮАД.

Gerami et al. спочатку визначали ЮАД як випадки, що характеризуються зазначеними умовами протягом 6 міс після початку захворювання без системного лікування. Однак у клінічних умовах часто потрібен ранній

початок застосування системних глюкокортикостероїдів (ГК) та імунодепресантів. Таким чином, ці терміни можуть бути застосовані до пацієнтів, у яких відсутня очевидна м'язова слабкість, незважаючи на типові висипання на шкірі незалежно від тривалості захворювання до початку системного лікування.

У більш ніж 50 % пацієнтів за період перебігу хвороби від 1 до 5 років спостерігається **кальциноз (осифікація)** м'язів та підшкірної клітковини, можливе виникнення нориць (*рис. 5*). Цей процес частіше виникає на 2–3-му, але можливий на 5–8-му і навіть 10-му році хвороби.



Рис. 5. Підшкірні кальцинати над великими суглобами.
Зображення використовується за згодою матері та дитини

Кальциноз може бути обмеженим, поширеним або універсальним, з відкладенням солей не тільки в шкірі, але й у м'язах, сухожильних піхвах. Зазвичай кальцинати виявляють у ділянці нижніх кінцівок (литкові м'язи, стегна), місцях гострої або хронічної травматизації м'язів (на ліктях, колінах, пальцях), місцях внутрішньом'язових ін'єкцій (на сідницях) [27].

При універсальній формі вузли різної величини з'являються на інших ділянках тіла (наприклад, на спині, сідницях). Виникнення кальцинатів супроводжується у деяких випадках лихоманкою, відчуттям незручності, печіння або болю, появою пружних, балотуючих або щільних утворень, з яких при порушенні цілісності шкіри виділяється білувата каламутна рідина, що після висихання нагадує зубний порошок і складається з солей кальцію (гідроксіапатиту). Це т. зв. кальцієві гуми, які можуть сформувати нориці, що відрізняються млявістю перебігу та вкрай повільним загоєнням [28].

Генез кальцинозу повністю не з'ясований. Передбачається, що він відображає ступінь виразності, поширеності та циклічності запального некротичного процесу з наслідком склерозу та кальцинозу, як при специфічних (туберкульоз), інфекційних та паразитарних захворюваннях та атеросклерозі (кальцифікація атеросклеротичних бляшок). Дослідження функції паращитовидних залоз підтвердили нормальне виділення паратгормону, а також незмінений рівень кальцію та фосфору у сироватці крові.

Необхідно наголосити, що кальциноз є особливістю ЮД: у дорослих він зустрічається лише у 7,9–12 % випадків, у дітей до 35 %, причому серед дітей дошкільного віку він спостерігається у кожної другої дитини, а у школярів у кожної десятої, переважно при безперервно рецидивному, хвилеподібному та первинно-хронічному перебігу захворювання.

Ураження суглобів у хворих на ЮД характеризується розвитком неструктивних артритів, найчастіше дрібних суглобів, зі швидким формуванням сухожилково-м'язових контрактур [24]. Дефігурація останніх спостерігається рідко. Найчастіше зустрічаються підгострий поліартрит з незначною ексудацією та проліферацією, обмеженням активних та пасивних рухів. У 25 % випадків неодноразові рецидиви захворювання призводили до формування хронічного поліартриту.

Результатом поліартриту може бути утворення сухожилково-м'язових контрактур, рідше – підвихив у міжфалангових суглобах. Стійкі болючі контрактири можуть стимулювати псевдоартрит та призводити до інвалідазації.

На рентгенограмах іноді виявляють епіфізарний остеопороз та звуження суглобових щілин. Ерозивні зміни звичайно відсутні. Достовірним симптомом перенесеного поліартриту може бути прискорене дозрівання ядер закостеніння епіфізів уражених суглобів.

Лімфаденопатія частіше виявляється у дітей дошкільного віку. Набряк над шийними лімфатичними вузлами в поєднанні з набряком обличчя може симулювати флегмону шії, призвести до помилкового діагнозу, іноді непотрібного оперативного втручання. Поліаденіт нерідко поєднується з гепато- і спленомегалією.

Підшкірна клітковина. Гострий ЮД може супроводжувати набряк обличчя, губ, шії, тулуба та кінцівок. Імовірно, він обумовлений гострою фазою запального процесу з гіперпродукцією біогенних амінів та порушеннями мікроциркуляції. Іноді такий стан симулює ураження нирок.

Ураження серця можуть мати різний характер – від синусової тахікардії до тяжкого міокардиту з ураженням провідної системи серця, порушеннями ритму і застійною серцевою недостатністю [31]. Дослідження клінічної картини ЮД довело, що до патологічного процесу можуть залучатися всі оболонки серця, найчастіше міокард.

Клінічні ознаки міокардиту, перикардиту та ендокардиту можуть бути стертими на тлі значно яскравішої картини ураження скелетної мускулатури. Необхідно пам'ятати, що больовий синдром може бути наслідком ураження

міжреберних м'язів, а не ознакою кардиту. Іноді діти скаржаться на задишку, серцебиття, колючий біль у серці, що супроводжуються тахікардією, м'яким пульсом, зниженням артеріального тиску і розширенням меж серця. Відзначаються приглушення або глухість тонів, порушення ритму, короткий систолічний шум у верхівці, що дозволяє діагностувати ураження міокарда.

На ЕКГ ознаки дифузного або вогнищевого міокардиту: зниження електричної активності міокарда, зміна кінцевої частини шлуночкового комплексу, порушення провідності за передсердями та шлуночками.

Клінічні симптоми ендокардиту в ряді випадків бувають досить чіткими: систолічний шум, що дмухне у верхівку з поширенням на основу серця і великі судини, акцент II тону. Перикардит при ЮД клінічно також може бути завуальований ураженням скелетної мускулатури. Больовий синдром та шум тертя перикарда рідкісні та нетривалі. Більш виразні зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу на ЕКГ.

Слід зазначити, що основним у ранній топічній діагностиці кардиту при ЮД залишається комплекс інструментальних методів: ЕКГ та ехокардіографія.

Серцево-легенева недостатність зазвичай була наслідком поєднаних уражень периферичних (у т. ч. дихальних) м'язів, серця та у ряді випадків ускладнення пневмонією. Аналогічна структура серцевих змін при ЮД зберігається протягом останніх 20 років. Тривале катамнестичне спостереження показує, що на тлі адекватної комплексної тривалої терапії серцеві зміни зникають або зберігаються у вигляді мінімальних проявів кардіосклерозу та пролабування клапанів без регургітації.

Судинні порушення відзначаються практично у кожного хворого на ЮД, проте по-різному, представлені капіляритами долонь, сітчастим ліведо або інфарктами нігтьового ложа. Генералізоване ураження судин характерне для дітей дошкільного віку, часто супроводжується болем в уражених зонах, некрозами, виразковими і гнійними процесами.

Ураження легень може проявлятися у вигляді гострого дифузного альвеоліту зі швидким розвитком легеневої недостатності, гіповентиляції (ураження м'язів міжребер'я, діафрагми), аспірації при порушенні ковтання, розвитку гіпостатичної, аспіраційної пневмонії. Ураження легень є основною причиною летальності при ЮД [32].

Ураження дихальних м'язів нерідко поєднується з псевдобульбарним синдромом, коли порушення ковтання та надмірна саливація можуть призвести до аспірації, аспіраційної та гіпостатичної пневмонії, а в поодиноких випадках до зупинки дихання.

Труднощі при відхаркуванні мокротиння через неповноцінність кашльового поштовху, погана вентиляція легенів внаслідок слабкості дихальних м'язів призводять до застою, головним чином у нижніх відділах легень, що сприяє розвитку аспіраційних та банальних гіпостатичних пневмоній. Найчастіше виникають судинно-інтерстиціальні пневмонії

внаслідок ураження стінки судин легенів. Фізикальні прояви можуть бути мінімальними – непростійні хрипи, слабкий кашель, незначна задишка.

Судинно-інтерстиціальні ураження легенів визначаються як пневмоніт, прогресуючий фіброзний альвеоліт – вогнищевий або розповсюджений залежно від ступеня ураження легеневої тканини та мікросудин. Нерідко виникають деструктивно-проліферативні васкуліти, крововиливи, геморагічні інфаркти. При цьому в легенях вислуховують або мігруючі хрипи, що крипітують, або завязі фокальні крипітуючі чи дрібнопухирчасті хрипи.

Найбільш небезпечний прогресуючий інтерстиціальний легеневий фіброз аж до дифузного пневмофіброзу з утворенням альвеолярно-капілярного блоку, швидким розвитком легеневої недостатності та летальним кінцем. Цей варіант з легеневиими фульмінантними проявами вважається прогресивно особливо несприятливим.

Ураження нирок виявляють нечасто, їх прояви коливаються від протеїнурії до нефротичного синдрому та гострої ниркової недостатності. Найчастіше спостерігається минуший сечовий синдром: протеїнурія, невелика гематурія, пов'язані з підвищеною судинною проникністю та лихоманкою. Функціональні ниркові проби залишаються нормальними. Проте в останні роки виявляють і тяжкі ниркові зміни (аж до ниркової недостатності) як запальної природи, так і внаслідок міоглобінурії. При цьому іноді проводять аналогію з міоренальним ураженням при синдромі тривалого роздавлювання (краш-синдром).

Ураження органів травлення найчастіше проявляється порушенням моторики стравоходу з ознаками дисфагії, рідше розвиваються перфорація кишечника, шлунково-кишкові кровотечі і жировий гепатоз [33].

Діти з ЮД нерідко скаржаться на біль у животі нечіткої локалізації або болючість при пальпації живота, пов'язані безпосередньо з ураженням слизових оболонок шлунково-кишкового тракту або міозитом черевних м'язів. Можливі порушення моторики, рефлюкси, запор, порушення секретії слизу та кислотопродукції, мікроциркуляторні розлади у всій системі ШКТ.

При ЕГДС виявляють судинне та імунне ушкодження слизової оболонки шлунка у вигляді гастродуоденіту, ерозії та виразок. Крім того, безперервний прийом глюкокортикоїдів та нестероїдних протизапальних препаратів посилює ураження слизової оболонки шлунка, особливо її антрального відділу (у 85 % пацієнтів).

Ураження нервової системи відмічають частіше, переважно у вигляді поліневритів, зрідка – енцефалітів із судомними синдромами і вогнищевою неврологічною симптоматикою.

Ураження внутрішніх органів при ЮД виявляють рідше, ніж при інших ревматичних хворобах.

Симптоматика та перебіг ЮД відрізняються від дерматомиозиту у дорослих пацієнтів, зокрема, залученням дистальних м'язів кінцівок, що характерно для дітей молодшого віку при тяжкому перебігу хвороби; більш високою частотою розвитку тяжкого кальцинозу; частим формуванням стійких сухожилково-м'язових контрактур, зниженням щільності кісткової тканини, ліподистрофією; більш частим розвитком інтерстиціальної хвороби легень; відсутністю асоціації з неопластичним процесом [34].

Оскільки розвиток ЮД у дітей молодшої вікової групи відбувається на тлі переважання неспецифічної імунної відповіді, незрілості бар'єрної функції лімфатичної системи, схильності до генералізації процесу під більшим впливом генетичних чинників, закономірно, що перебіг хвороби у дітей молодшого віку матиме свої особливості.

Діагностика ЮД не є складною для досвідчених лікарів при появі типового висипу, але часто затується в загальноклінічних умовах через свою рідкість та складність об'єктивної оцінки м'язової слабкості у маленьких дітей. Тому ЮД може бути неправильно діагностований як порушення розвитку або м'язова дистрофія, що часто призводить до затримки лікування [34].

Діагностичні критерії

Згідно з «Керівництвом з клінічної практики ювенільного дерматомиозиту 2018», опублікованого Асоціацією дитячої ревматології Японії та Японським коледжем ревматології (Pediatric Rheumatology Association of Japan and The Japan College of Rheumatology) [34], розрізняють наступне.

1. Дерматологічний симптом:

- a) геліотропний висип;
- b) ознаки Готтрона;
- c) еритема розгинальних поверхонь суглобів ліктя, коліна та ін.^a;
- d) результати біопсії шкіри, що узгоджуються з дерматомиозитом^b.

2. М'язовий симптом:

- м'язова слабкість проксимальних м'язів верхніх або нижніх кінцівок^c.

3. Візуалізація:

- результати, що вказують на міозит за допомогою МРТ: висока інтенсивність на МРТ з обтяженням/пригніченням жирової тканини T2 та нормальна інтенсивність на МРТ T1-зваженого сигналу.

4. Біохімічне дослідження:

- підвищений рівень в сироватці крові м'язових ферментів (креатинкінази або альдолази).

5. Імунологічне обстеження:

- позитивний результат на міозит-специфічні аутоантитіла^d.

6. Патологоанатомічне обстеження:

- Патологічні знахідки, що вказують на міозит при біопсії м'язів (дегенерація м'язових волокон та клітинна інфільтрація).

^a Виразкові ураження або вторинна інфекція можуть змінити зовнішній вигляд висипу.

^b Спостерігається гіперкератоз, відкладення меланіну, периваскулярна інфільтрація лімфоцитів, посилення шкірного набряку, відкладення муцину і потовищення або атрофія шкіри, але диференціювати ЮД від СЧВ одними лише патологічними знахідками складно. Таким чином, одиничний симптом не приймається як дерматологічний висновок.

^c М'язова слабкість варіюється від легких (наприклад, спотикання, утруднення при фізичних навантаженнях) до виражених порушень (наприклад, труднощі в тому, щоб встати з положення сидячи або перекинутися в ліжку).

^d На момент перегляду цих рекомендацій можна було виміряти лише антитіла проти Jo-1, анти-ARS, анти-MDA₅, анти-Mi₂ та анти-Tif1-γ.

Діагностичні форми дерматомиозиту у дітей

Класичний ювенільний дерматомиозит: наявність 1 або більше елементів дерматологічних симптомів від (а) до (с), м'язового симптому та 2 або більше елементів від (3) до (6) під час спостереження.

Ювенільний гіпоаміопатичний дерматомиозит: наявність 1 або більше елементів класичних дерматологічних симптомів від (а) до (с) та 1 або більше елементів результатів, що вказують на міозит (3) до (6) без клінічної м'язової слабкості.

Ювенільний аміопатичний дерматомиозит: наявність 1 або більше елементів класичних дерматологічних симптомів від (а) до (с) без будь-яких ознак міозиту (від 2) до (6).

Ювенільний поліміозит: наявність 3 або більше критеріїв від (2) до (6) без дерматологічних симптомів (1).

Винятки

Міозит, викликаний інфекціями, неінфекційний міозит (зокрема, еозинофільний міозит, аутозапальне захворювання з висипом – синдром Накаджо–Нісімури), медикаментозна міопатія, міопатія через ендокринну аномалію або вроджену аномалію, м'язові симптоми через аномалію електролітів, м'язова дистрофія та інші вроджені м'язові захворювання, м'язова слабкість внаслідок центральної або периферичної нейропатії, псоріаз, екзема та інші пов'язані з цим захворювання з іншими причинами, такими як алергія.

Певні коментарі відповідно до керівництва з клінічної практики ювенільного дерматомиозиту (JDM) 2018 р. [34].

Якщо у пацієнта спостерігаються такі симптоми та/або ускладнення, слід розглянути ЮД.

Дерматологічні симптоми: еритема навколо нігтя, еритема в передній частині шиї верхньої частини грудної клітки (V-ознака), еритема в ділянці від плеча до верхньої частини спини (ознака хустки), виразка шкіри, симптоми Рейно.

М'язові симптоми: біль у м'язах і біль у м'язах, викликаний тиском.

Дихальна система: інтерстиціальна пневмонія (сухий кашель та напружена задишка в запущених випадках), слабкість дихальних м'язів та носовий голос.

Шлунково-кишковий тракт: дисфагія, виразка шлунково-кишкового тракту і кровотеча.

Аномалії електрокардіограм (блок, додаткова систола, зміни сегмента ST-T), міопатія та перикардит.

Неерозивний артрит.

Часта поява лихоманки, нездужання, втрати маси тіла і стомлюваність, які іноді можуть супроводжуватися системними набряками.

Дилатація і утворення петлі або випадання капілярних судин в нігтьовому ложі. Ці симптоми не є специфічними для ЮД, але зустрічаються.

Кальциноз (шкіра, підшкірна клітковина, м'язи/фасції та кістка/суглоб).

Антисинтезний синдром

Антисинтезний синдром (АСС) є найтяжчим підтипом ІЗМ та характеризується наявністю антитіл проти аміноацил-тРНК-синтезас (антисинтезні антитіла) з широким спектром клінічних проявів.

На даний момент описано наступні антитіла проти синтезаси: *анти-Jo1* (анти-гістидил-тРНК-синтезас), *анти-PL12* (анти-аланіл-тРНК-синтезас), *анти-PL7* (анти-треоніл-тРНК-синтезас), *анти-EJ* (анти-гліцил-тРНК-синтезас), *анти-KS* (анти-аспарагініл-тРНК-синтезас), *анти-OJ* (анти-ізолейцил-тРНК-синтезас), *анти-Ha* (анти-тирозил-тРНК-синтезас) і *анти-Zo* (антитіла до фенілаланіл-тРНК-синтезаси). Відсутність антисинтезних антитіл не виключає наявності АСС, бо рівні антитіл коливаються залежно від активності захворювання.

Клінічні прояви антисинтезного синдрому включають слабкість проксимальних м'язів, артрит, «руку механіка», лихоманку, феномен Рейно та інтерстиціальне захворювання легень. Антисинтезний синдром зрідка зустрічається у дітей, і багато знань екстраполюється з цього захворювання на дорослих. Серед дорослих із антисинтезним синдромом пацієнти, позитивні на антитіла до Jo1, частіше мають міозит, тоді як інші пацієнти, особливо з антитілами до PL12, частіше мають ізольоване інтерстиціальне захворювання легень і тому можуть спочатку звернутися до лікаря-пульмонолога [20].

Імуноопосередкована некротична міопатія

Імуноопосередкована некротична міопатія (ІОНМ) – рідкісний і нещодавно охарактеризований підтип ідіопатичних запальних міопатій, який включає антитіл-позитивну міопатію на основі частинок розпізнавання сигналу (SRP), анти-3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази (HMGCR) антитіл-позитивну міопатію та антитіл-негативну імуноопосередковану некротичну міопатію.

Характерною ознакою м'язової біопсії при ІОНМ є некроз м'язового волокна з відсутністю або мінімальною наявністю лімфоцитарного інфільтрату. Діти з ІОНМ мають виражену м'язову слабкість і помітно підвищені рівні м'язових ферментів у сироватці крові. Пацієнти з позитивними антитілами до SRP можуть мати дисфагію, а в рідкісних випадках – ураження серця. У деяких пацієнтів також наявні шкірні та інші позам'язові прояви, які можуть включати артралгію або феномен Рейно, а також ізольоване інтерстиціальне захворювання легень. У дітей з антитілами до HMGCR зазвичай виражена слабкість проксимальних м'язів і може бути атрофія м'язів, контрактура та артралгія. Хоча у дорослих розвиток антитіл до HMGCR часто пов'язаний зі впливом статинів, цей зв'язок відсутній у дітей з антитілами до HMGCR.

У дітей анти-SRP або анти-HMGCR міопатія, що проявляється повільно прогресуючою м'язовою слабкістю, може бути прийнята за м'язову дистрофію. Якщо є високий індекс підозри при біопсії м'язів, доречним може бути імуногістохімічне або генетичне тестування.

Негативний за аутоантитілами тип ІОНМ залишається погано охарактеризованим [1].

Overlap-синдром (перехресний синдром)

Наразі не існує єдиного міжнародно прийнятого визначення overlap-синдрому (перехресного синдрому), оскільки різні патологічні стани можуть мати подібні клінічні ознаки. Дослідження щодо критеріїв перехресту ЮД та склеродермії, який, згідно з деякими звітами, зустрічається у 15–20 % пацієнтів із ЮД, запропонувало використовувати наявність двох або більше таких критеріїв: феномен Рейно, склеродактилія і склеродерматозні зміни шкіри у дитини, які відповідають критеріям ЮД [23].

Перехресний синдром пов'язаний із підвищеним ризиком позам'язових проявів летальності, зокрема через вищий ризик ізольованого інтерстиціального захворювання легень порівняно з іншими підтипами ІЗМ, що підкреслює важливість правильного діагнозу та раннього лікування.

Лабораторні та інструментальні дослідження

Усі пацієнти з підозрою на ЮД повинні бути оцінені лабораторними дослідженнями, зосереджуючись на диференційній діагностиці та оцінці як міозиту, так і пошкодження ендотелію судин на додаток до рутинних гематологічних, біохімічних та імунологічних досліджень (табл. 2).

Таблиця 2

Лабораторні дослідження при ювенільному дерматоміозиті

Мета	Лабораторні аналізи
Діагностика та диференційна діагностика	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Антиядерні антитіла, міозит-специфічні аутоантитіла: анти-Jo-1, анти-ARS, анти-MDA₅, анти-Tif1-γ та анти-Mi2 антитіла ➤ Міозит-асоційовані аутоантитіла: анти-U1-RNP, anti-Pm-Scl, anti-SS-A/Ro, анти-SS-B/La, анти-Sm антитіла ➤ Сироваткові рівні комплементу (C3, C4, CH₅₀) ➤ Матрична металопротеїназа-3 ➤ Серологічні тести на такі віруси, як вірус Епштейна–Барра, цитомегаловірус, гепатит В і вірус С ➤ Аналіз сечі ➤ Бактеріальна культура
Оцінка міопатії	КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, альдолаза, а також міоглобін сироватки і сечі
Оцінка пошкодження ендотелію	D-димер і фактор фон Віллебранда
Оцінка запалення	Загальний аналіз клітин крові, С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів, імуноглобуліни, сироватковий феритин, неоптерин
Оцінка ускладнень	Холестерин, тригліцериди та глюкоза крові

Лабораторні дані

В аналізі периферичної крові виявляють збільшення ШОЕ до 30 мм/год у гострий період з нормалізацією в ремісії; нейтрофільний лейкоцитоз, що не перевищує $12\text{--}13 \times 10^9/\text{л}$, або нормальний рівень лейкоцитів. Дуже рідко спостерігаються тенденція до лейкопенії, помірний нейтрофільний зсув іноді аж до міелоцитів. Високий лейкоцитоз сигналізує переважно про приєднання гнійних периферичних (пароніхії, абсцеси, нагноєння кальцинатів та ін.) або вісцеральних (пневмонії) ускладнень. При дерматоміозиті у дорослих нерідко виявляють еозинofilію.

Як і у дорослих пацієнтів, першим та стандартним кроком діагностики є дослідження активності м'язових ферментів у сироватці крові. Хоча вимірювання ферментів, отриманих при патології м'язів, є корисним для діагностики та оцінки активності міозиту, результати повинні бути ретельно інтерпретовані, особливо у випадках з дисфункцією печінки [35].

Найбільш патогенетично значущою у діагностиці ураження м'язів вважають ферментативну активність, особливо показники обміну м'язової тканини: підвищення активності трансфераз (АсАТ та АлАТ), альдолази,

лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинфосфаткінази (КФК), креатинурію (у хворих до 7 років до 0,2 г на добу, після 7 років не більше 0,05 г на добу). Останні показники відображають патологію м'язів та активність процесу та поряд з ферментемією можуть використовуватися не тільки для діагностики, але й для оцінки ефективності лікування.

Важкий, особливо кризовий перебіг ЮД супроводжують дуже високі цифри перерахованих ферментних показників, що відображають розпад м'язової тканини, з перевищенням норми у 8–10, іноді в 20 разів. Вони нерідко нормалізуються пізніше настання клінічної ремісії, а їх підвищення при нормальному самопочутті та стані хворого може попереджати про загострення. У міру зниження активності та тяжкості процесу відповідно до клінічного поліпшення зменшуються та поступово наближаються до норми лабораторні порушення.

З інших сироваткових показників відзначають диспротеїнемію (зниження рівня альбумінів та підвищення глобулінів) та наростаючу гіпопротеїнемію, що корелює зі ступенем загальної дистрофії. Фактор фон Віллебранда та продукт деградації фібрину відображають активацію і пошкодження ендотеліальних клітин судин [38].

Сироваткові рівні феритину, неоптерину та розчинного інтерлейкіну-2 рецептора також корелюють з активністю захворювання, але не є специфічними для ЮД.

Візуалізаційні дослідження

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) – широко доступний метод для застосування у дітей завдяки своїй неінвазивності. МРТ усього тіла зараз вважається надсучасною методикою, яка допомагає виявити залучення м'язів навіть на субклінічному рівні.

Запальний набряк м'язів у період гострої фази відбивається підсиленням сигналу в T1- і T2-залежних зображеннях; T2-залежні зображення із супресією жирів або у STIR-зважаєному режимі характеризуються найвищою чутливістю для виявлення активного запалення, хоча ці ознаки не є специфічними для міозиту.

Подібні знахідки у фасції та підшкірних тканинах можна побачити на ранній фазі важкого міозиту, вони можуть бути пов'язані з розвитком ліподистрофії.

МРТ також використовується для оцінки прогресування захворювання, прогнозування тяжкості та вирішення локалізації ділянки біопсії м'язів [36].

Точні та широко прийняті алгоритми оцінки допоможуть покращити майбутнє використання МРТ як додаткового елемента клінічного спостереження та подальше його використання для клінічних випробувань.

Ультразвукове дослідження м'язів при гострому процесі виявляє збільшений розмір, знижену ехогенність і підвищену перфузію уражених

м'язів, тоді як при хронічному міозиті розміри м'язів зменшуються, ехогенність збільшується, а перфузія зменшується. Ультразвуковий доплерівський режим з підвищеною контрастністю поліпшив специфічність порівняно з В-режимом, але його чутливість і прогностична цінність для діагностики залишаються низькими порівняно з МРТ.

Рентгенографія (РГ) і комп'ютерна томографія грудної клітки можуть допомогти з виявленням інтерстиціальних змін. Типові ознаки включають ретикуляційну, лінійну непрозорість, перибронховаскулярне потовщення, кістозні простори з потовщеними стінками («стільники») та бронхоектази.

КТ грудної клітки повинна оцінюватися лікарем, який має досвід роботи з ЮД, а клінічне ведення має проводитися разом із пульмонологом у мультидисциплінарний спосіб.

РГ кісток і суглобів може виявити множинні кальцинати, переважно в підшкірній тканині та м'язах, а також остеопороз.

Що стосується біопсії м'язів (*гістохімія/імуногістохімія, електронно-мікроскопічні*), для дослідження використовують біцепс брахіаліс або прями стегнові м'язи, але зразки можуть бути взяті з інших залучених у процес м'язів.

М'язову біопсію доцільно проводити у гострому запальному періоді без явищ атрофії, біопсію та фіксацію тканин повинен проводити досвідчений лікар. Перифасцикулярна атрофія, мікроінфаркт специфічні для ЮД.

Електроміографія (ЕМГ) є корисним обстеженням для диференційної діагностики м'язових захворювань, навіть у випадках відсутності аномальних результатів на МРТ. Проте її зміни є неспецифічними, не допомагають диференціювати різні підформи міозиту, або можуть навіть викликати помилкову підозру на захворювання мотонейронів. ЕМГ може бути корисною для розрізнення гострих змін міозиту і слабкості внаслідок стероїдної міопатії.

На відміну від ІЗМ у дорослих, ювенільний початок дерматомиозиту не пов'язаний з раком, причому література складається лише з поодиноких повідомлень про ці випадки. Рутинний скринінг раку при ІЗМ з ювенільним початком не рекомендується, якщо немає підозри на основний рак [37].

Характеристика активності ювенільного дерматомиозиту

Педіатричною ревматологічною міжнародною дослідницькою організацією (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation – PRINTO) визначено клінічно неактивне захворювання ЮД як відповідність трьом критеріям з наступних чотирьох.

1. Активність креатинкінази в сироватці крові ≤ 150 МО/л.
2. Оцінка за дитячою шкалою оцінки міозиту (СМАС, яка за 14 позиціями кількісно за часовими проміжками чи якісно оцінює можливість дитини утримувати та підняти кінцівки/голову, виконувати самостійно побутові рухи) ≥ 48 балів.

3. Ручний м'язовий тест 8 груп (MMT-8) \geq 78 балів.

4. Оцінка лікарем стану хворого 0–2 [38].

Велике когортне дослідження з Великобританії запропонувало включити оцінку PGA (глобальна оцінка лікарем загальної активності захворювання) як важливий критерій, оскільки шкірні прояви захворювання недооцінені критеріями PRINTO [38, 39].

Всі пацієнти повинні бути оцінені на предмет м'язової слабкості за допомогою валідованих методів, таких як *ручний м'язовий тест MMT-8* або *дитяча шкала оцінки м'язиту (CMAS)* [39]. Детальніше гібридну модель оцінки надано у додатках.

Ці методики – основа більшості клінічних оцінок сили та витривалості м'язового апарату у дітей з ЮД. Стандартизація CMAS для досягнення 52 балів була розрахована на здорових дітей віком 4–9 років. Проте у здорових дітей віком 4–5 років зазвичай досягається лише 46 балів. А оскільки у 26,3 % випадків ЮД діагностується у віці до 4 років, інтерпретація даних CMAS може бути ускладнена, молодші діти зазвичай мають нижчий загальний бал та їх важче оцінити [35, 39].

Ці методи оцінки разом із різними показниками, пов'язаними з активністю захворювання, міопатією та результатами, про які повідомляють пацієнти, включені до основних заходів щодо м'язиту, встановлених Міжнародною групою з оцінки та клінічних досліджень м'язиту (IMACS) [40] та основного комплексу заходів щодо активності ЮД, запропонованого Міжнародною організацією з досліджень у дитячій ревматології (PRINTO).

М'язова слабкість є кардинальною особливістю ЮД, яка може бути пов'язана як із триваючим запаленням м'язів, так і з залишковим їх пошкодженням. Поліпшення стану м'язових захворювань є ключовою детермінантою прогнозу захворювання і провідною метою всіх терапевтичних втручань. Отже, вимірювання сили м'язів є фундаментальним компонентом клінічної оцінки дітей з ЮД, і його необхідно проводити регулярно для моніторингу перебігу захворювання з плином часу та оцінки ефективності стратегій лікування.

Крім відомих м'язит-специфічних аутоантитіл, у дітей з ЮД виявлені нові біомаркери, асоційовані з тяжким перебігом, розвитком інтерстиціального ураження легень, дигітальними виразками (інтерлейкін-6,18, феритин, неоптерин та галектин-3/9), а нові циркулюючі Т-клітинні підмножини CD4+CXCR5+CCR7loPD-1hi та TIGIT+CD226+CD4 T-клітини можуть містити невизначені досі потенційні біомаркери активності ювенільного дерматоміозиту [41].

Диференційна діагностика

Діагностика ЮД нерідко утруднена у випадках без характерних висипів або таких типових симптомів, як м'язова слабкість проксимальних м'язів та біль у м'язах. Визначення МСА, електроміографія та біопсія м'язів можуть бути корисними в таких випадках.

Диференційна діагностика включає м'язову дистрофію, метаболічну міопатію (хвороби зберігання глікогену II і V типу, порушення карнітинового циклу та мітохондріальні захворювання), а також ендокринні захворювання (гіпо- і гіпертиреоз, гіпо- і гіперкальціємію і гіпокаліємію), інші імунологічні захворювання (X-зчеплена агаммаглобулінемія, синдром Накадзо–Нісімури, змішане захворювання сполучної тканини) та інфекційний міозит (при поліомієліті, токсоплазмозі, трихінельозі, цистицеркозі, ехінококозі, туберкульозі та вірусних інфекціях тощо).

З метою диференційної діагностики дерматоміозиту, поліміозиту та поліневриту використовують електроміографію (переважно голчасту), яка дозволяє виявити зниження амплітуди потенціалів, їхню міогенну природу.

Певні труднощі виникають при диференціації дерматоміозиту та особливо поліміозиту (без дерматиту) з міопатіями, генетично обумовленими м'язовими дистрофіями, м'язовою формою глікогенозу та іншими міозитами ендокринного, інфекційного, паразитарного та токсичного генезу. На користь діагнозу дерматоміозиту свідчать генералізоване симетричне ураження проксимальних (осьових) м'язів, стабільна слабкість протягом усього дня (поза залежністю від фізичного навантаження), дерматит, судинні та вісцеральні ураження, зміни активності м'язових ферментів, креатинурія, а також позитивний лікувальний ефект від застосування кортикостероїдів. Завжди необхідно виключати вторинну природу міозиту.

Діагностично важливою особливістю ЮД є кальциноз м'язів, особливо у дітей дошкільного віку, з нерідким приєднанням інфекції та формуванням важких абсцесів або флегмон м'язових тканин.

Основні принципи терапії

Терапія пацієнтів з ювенільним дерматоміозитом представляє собою складну задачу, яка вимагає мультидисциплінарного підходу та повинна починатися в спеціалізованих центрах. Усі пацієнти з підозрою на ЮД повинні бути направлені до дитячих ревматологів.

Лікування проводиться з урахуванням особливостей клінічного фенотипу, наявності маркерів несприятливого перебігу захворювання, активності патологічного процесу, віку дитини. Чим раніше розпочато лікування, тим більш імовірно, що воно буде ефективним.

Перед початком терапії слід провести скринінг на інфекцію. Це повинно включати вірус гепатиту В (антигени HBs, антитіла до HBs та антитіла до HBc),

вірус гепатиту С (антитіла до HCV), мікобактерії туберкульозу (аналіз на вивільнення гамма-інтерферону, квантифероновий тест), грибок (β -D-глюкан), вірус Епштейна–Барра та цитомегаловірус. Вакцинація проти кору, краснухи та вітряної віспи може бути показана неімунним пацієнтам, якщо це можливо. Немедикаментозне лікування включає фізіотерапію та уникнення ультрафіолетового впливу за допомогою сонцезахисного крему (SPF 30 або вище) [34].

Для зменшення запалення рекомендується рання та агресивна терапія, оскільки тривала активність захворювання пов'язана з підвищеним ризиком розвитку кальцинозу та інтерстиціального захворювання легенів.

Певні дослідження показують, що вплив сонця пов'язаний зі шкірними та нешкірними спалахами ЮД. Таким чином, уникнення сонця може стати частиною стратегії управління цього захворювання.

Рекомендації супроводжуються дужками, що деталізують деталі GRADE і SoA (сила рекомендації, якість масиву доказів, SoA), згідно з настановою Британського товариства ревматології щодо ведення дитячих, підліткових та дорослих пацієнтів з ідіопатичною запальною міопатією (2022) [42].

Глюкокортикостероїдна терапія (ГК) значно знизилася смертність від ЮД та залишається основою лікування цього захворювання, причому загальний курс ГК має тривати не менше 2 років.

Зазвичай преднізолон призначають перорально в дозі 1–2 мг/кг/добу, в особливо гострих та важких випадках, лікування може бути розпочато внутрішньовенним введенням пульс-високих доз 250–1000 г на добу (або внутрішньовенним введенням метилпреднізолону, пульс-доза 30 мг/кг/добу) протягом 3–5 днів (1, В, 100 %).

Слід розглядати внутрішньовенне застосування метилпреднізолону, особливо коли є побоювання щодо шлунково-кишкової абсорбції. Однак це може призвести до посилення терапевтичного ефекту та меншої токсичності порівняно з пероральним глюкокортикоїдом (2, В, 96 %).

Показаннями до проведення пульс-терапії при ЮДМ є збільшення виразності дисфагії, розвиток альвеоліту, неможливість усунення міопатичної кризи стандартними дозами ГК.

Пацієнти з дисфагією, задишкою, виразкою шкіри, генералізованим набряком або шлунково-кишковими кровотечами класифікуються як важкі або блискавичні випадки [43].

ГК слід продовжувати впродовж приблизно 4–12 тиж, зниження можна розглянути, як тільки очевидне клінічне поліпшення може бути задокументовано за оцінкою сили м'язів або суб'єктивними/об'єктивними шкалами оцінки. Зменшувати дозу потрібно повільно по 10 мг кожні 1 або 2 тиж до досягнення 20 мг/добу. Подальше зниження потрібно робити кроками по 2,5–5,0 мг кожні 1 або 2 тиж залежно від перебігу захворювання. Підтримуюча доза ~5 мг преднізолону на добу часто необхідна, принаймні для проміжної фази або навіть довгострокової.

Потенційні довгострокові побічні ефекти стероїдів включають остеопороз, асептичні некрози кісток, затримку росту, атрофію шкіри, цукровий діабет, збільшення маси тіла та підвищений ризик інфекцій. Усі пацієнти, які отримують тривале стероїдне лікування (протягом декількох років), повинні отримувати кальцій та вітамін D. Рекомендується застосовувати захист шлунка блокаторами H₂-рецепторів та інгібіторами протонної помпи.

Показаннями до призначення засобів базисної хворобо-модифікуючої терапії у дітей з ЮД є наявність маркерів несприятливого прогнозу, недостатня ефективність або неможливість підвищення дози ГК. Комбінацію високих доз глюкокортикоїду та метотрексату слід застосовувати як терапію першої лінії в більшості випадків (1, B, 100 %).

Ці рекомендації свідчать, що додавання метотрексату або циклоспоринолу А до терапії ГК призводить до кращого контролю захворювання, ніж монотерапія ГК, а кращий профіль безпеки сприяє вибору комбінації метотрексату і преднізолону (1, B, 100 %).

Імунодепресанти включають метотрексат, азатиоприн або мікофенолату мофетил. Кокранівський аналіз порівняв усі наявні клінічні дослідження з цими та іншими агентами при міозиті і не зміг виявити будь-якої значної ефективності.

Згідно з останніми рекомендаціями, застосування *метотрексату* слід починати з дози 10–20 мг/м² на тиждень (максимальна доза не має перевищувати 40 мг на тиждень), а наступного дня – 5–10 мг фолієвої кислоти. Варто зауважити, що при даній патології дітям протипоказане внутрішньом'язове введення метотрексату, бажано в дебюті хвороби призначати його підшкірно (4 D, 100 %).

При дотриманні техніки введення кальцинати в місцях введення не формуються, проте ефективність препарату та темпи розвитку ефекту істотно вищі порівняно з пероральним прийомом метотрексату через високу частоту ураження органів травлення при ЮД, що зумовлює зниження біодоступності препаратів, які застосовуються перорально.

Вибір первинного імунодепресанта залежить від супутніх ліків, супутніх захворювань і особистого досвіду роботи з препаратом з боку лікаря. Якщо у пацієнта відмічено неадекватну відповідь на терапію, інтенсифікація лікування зі включенням хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів повинна проводитися протягом перших 12 тиж від дебюту хвороби після консультації з експертним центром (4 D, 100 %).

Відміна метотрексату або імуносупресивних препаратів розглядається у пацієнтів, які перебували на етапі нестероїдної ремісії не менше 1 року.

У пацієнтів, які не переносять метотрексат, його замінюють іншим базисним препаратом – циклоспорином А або мікофенолату мофетилом (3C, 100 %). Мікофенолату мофетил слід розглядати як варіант лікування для поліпшення шкірних і м'язових захворювань (2C, 100 %).

Мікофенолату мофетил рекомендують призначати кожні 12 год у дозі 20 мг/кг маси тіла (максимальна добова доза не має перевищувати 1000 мг), проте не існує точних даних, у кого з хворих на ЮД він матиме переваги.

Хоча це не є загально визнаним, призначення препаратів вітаміну D₃ може знизити ефективність мікофенолату мофетилу при ЮД, що є приводом для занепокоєння, оскільки підтримка рівня вітаміну D₃ в організмі хворих на ЮД є критично важливою.

Збільшення дози імунодепресантів слід проводити з двотижневими інтервалами з регулярним контролем усіх відповідних параметрів крові, що включає загальний аналіз крові, печінкові та ниркові функціональні проби.

Системні імуносупресивні препарати слід розглядати для лікування поточної активності шкірних захворювань, включаючи знижену щільність капілярів нігтів (2С, 100 %).

Циклоспорин А є засобом другої лінії при ЮД і призначається лише тоді, коли інші препарати не дали результатів, особливо при стійкому шкірному синдромі. Циклоспорин (або його модифікований препарат такролімус) є ефективним імунодепресантом, який можна використовувати або як заміну, або в комбінації з іншими імуносупресивними препаратами.

Препарати внутрішньовенних імуноглобулінів можуть бути корисними у випадках тяжкого та/або резистентного захворювання, особливо коли провідним є ураження шкіри (1В, 100 %).

Внутрішньовенні імуноглобуліни рекомендується вводити по 1–2 г/кг маси тіла щомісяця [44]. На сьогодні в світі використовують форми для підшкірного введення для можливості підвищення доз, але в Україні вони, на жаль, ще не доступні.

Хоча рандомізоване контрольне дослідження не показало короткострокової ефективності ритуксимабу, 83 % пацієнтів, які його отримували, відповідали поліпшенню стану. Таким чином, ритуксимаб знижує активність захворювання, дозволяючи зменшити дозу ГК, його слід розглядати в рефрактерних випадках.

Ритуксимаб (протиухлинний засіб із групи моноклональних антитіл) слід розглядати як варіант лікування рефрактерного міозиту, він може бути особливо ефективним (2А, 100 %) при ювенільному початку захворювання, у пацієнтів з позитивним профілем міозит-специфічних аутоантитіл, у пацієнтів з меншою тяжкістю уражень. Підкреслено, що досягнення результатів після його введення доцільно очікувати до 26 тиж [45].

Контроль кальцинозу

Кальциноз спостерігається у 30–70 % пацієнтів з ЮД та пов'язаний з тривалою активністю захворювання через затримку діагностики або початком лікування, ураженням серця та наявністю анти-NXP₂ аутоантитіл. Кальциноз зазвичай розвивається через 1 рік і більше після початку захворювання, переважно в кінцівках.

Хоча звіти про випадки лікування кальцинозу свідчать про ефективність дилтіазему, гідроксиду алюмінію, талідоміду, пробенециду, ін'єкцій кортикостероїдів, бісфосфонатів, інфліксимабу та абацапту, остаточного лікування важкого кальцинозу не існує. У лікуванні кальцинозу найбільшу доказову базу сьогодні має застосування інгібіторів остеобластів [46]. Хірургічне лікування часто необхідне, але не повинно проводитися, коли захворювання активне.

Ювенільний дерматоміозит – це захворювання, яке має визначену роль інтерферону типу I в своєму патогенезі. Тому сьогодні проводяться дослідження визначення ефективності інгібіторів янус-кіназ, які блокують вироблення інтерферонів типу I, але докази наразі обмежені серією випадків або звітами про випадки [47, 48]. Наразі є повідомлення, що барицитиніб успішно застосований при лікуванні кількох дітей із ЮД.

Інші біопрепарати, такі як базиліксимаб (моноклональне антитіло, спрямоване на α -субодиницю рецептора IL-2), апеміласт (інгібітор фосфодіестерази 4), гевокізумаб (гуманізоване моноклональне антитіло IgG 2 проти IL-1 β), анакінра (блокатор IL-1), алемтузумаб (таргет CD52) та екулізумаб (антитермінальний компонент комплементу) обіцяють бути ефективними при дерматоміозиті у дорослих, але їх ще не використовували при ЮД. Крім того, у терапії ЮД широко використовують засоби симптоматичної терапії для лікування остеопорозу, репаративні, кардіотрофічні препарати, вітамінотерапію, препарати гормону росту тощо. Фактори, що негативно впливають на якість життя дітей, пов'язані зі здоров'ям, включають біль, м'язову слабкість, поганий сон, котрі необхідно лікувати належним чином (1C, 95 %).

Індивідуально підібрані фізичні вправи та/або реабілітація повинні заохочуватися у всіх діапазонах активності захворювання з метою покращення психологічного благополуччя (1B, 96 %).

Прогноз та спостереження

Враховуючи нинішні можливості діагностики та лікування, прогноз ЮД суттєво покращився. Багатоцентрове дослідження повідомляє про рівень смертності 3,1 %, функціональні порушення – 6,5 %: 40 % пацієнтів мали монофазний перебіг, тоді як поліфазний перебіг спостерігався у 60 %. Більшість пацієнтів досягають безмедикаментозної ремісії. Основні наслідки ЮД включають атрофію м'язів, яка часто супроводжує контрактуру суглобів, підшкірний кальциноз та пов'язані з цим функціональні порушення.

Ключовим невирішеним завданням при ЮД є відсутність чіткої можливості прогнозувати перебіг захворювання, щоб мати орієнтування на більш важких пацієнтів, як потребують більш інтенсивного лікування, та зведення до мінімуму лікування хворих із легшим перебігом, щоб уникнути пошкодження через несприятливі наслідки ліків [49]. Крім того, потрібні чіткі підходи до лікування резистентних форм захворювання,

A. Мігруючий. C. Вузлуватий. E. Стійкий.
B. Геліотропний. D. Миттєвий.

8. Дерматоміозит у дітей має певні клінічні види. Який не відноситься до цієї групи?

A. Класичний ювенільний дерматоміозит.
B. Ювенільний гіпоаміопатичний дерматоміозит.
C. Ювенільний некротизуючий дерматоміозит.
D. Ювенільний аміопатичний дерматоміозит.
E. Ювенільний поліміозит.

9. Препаратами вибору медикаментозної терапії ювенільного дерматоміозиту залишаються:

A. Циклоспорин А. D. Такролімус.
B. Високі дози глюкокортикостероїдів. E. Гідроксихлорохін.
C. Метотрексат.

10. Який препарат імунобіологічної терапії застосовується у випадках ювенільного дерматоміозиту, коли пацієнти рефрактерні до терапії ГК, цитостатичними засобами та внутрішньовенними імуноглобулінами?

A. Адалімумаб. C. Етанерцепт. E. Ритуксимаб.
B. Голімумаб. D. Інфліксимаб.

11. У дівчини 17 років захворювання розпочалося раптово з підвищення температури до 39 °С, появи на шкірі обличчя, чолі, навколо очей, шиї і передньої поверхні грудної клітки висипу темно-бузкового кольору. Скелетні м'язи в'язлі, пальпаторно болючі, сила знижена. Відмічає утруднення в ковтанні. В аналізах різкопозитивні гострофазові показники. ШОЕ – 39 мл/год, еритроцити – $2,9 \times 10^{12}/л$, НЬ – 72 г/л. Для верифікації діагнозу з ферментів найважливіше значення буде мати визначення:

A. Трансферину. D. Креатинфосфокінази.
B. Трансамінази. E. Лужної фосфатази.

12. При яких патологічних станах спостерігається підвищення рівня креатинфосфокінази?

A. При ревматичній лихоманці. D. При гіпертиреозі.
B. При вроджених вадах серця. E. При захворюванні м'язової системи.

13. Ураження органів травлення при ювенільному дерматоміозиті найчастіше проявляються:

A. Порушенням моторики стравоходу з ознаками дисфагії.
B. Перфорацією кишечника.
C. Шлунково-кишковими кровотечами.
D. Жировим гепатозом.

14. Яка активність креатинкінази в сироватці крові відповідає клінічно неактивному захворюванню на ювенільний дерматоміозит?

A. ≤ 150 МО/л. B. ≤ 100 МО/л. C. ≤ 200 МО/л.

15. Найбільш характерний при ювенільному дерматоміозиті симптом ураження м'язів:

- A. Симетрична м'язова слабкість дистальних м'язів верхніх або нижніх кінцівок.
- B. Симетрична м'язова слабкість проксимальних м'язів верхніх або нижніх кінцівок.
- C. Асиметрична м'язова слабкість дистальних м'язів верхніх або нижніх кінцівок.
- D. Асиметрична м'язова слабкість проксимальних м'язів верхніх або нижніх кінцівок.

Еталони відповідей

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
A	B	A	E	B	B	B	C	B	E	C	D	A	A	B

Література

1. Balan S. & Madan S. Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Indian journal of pediatrics*. 2024. № 91(10). P. 1041–1048.
2. (2022). Juvenile dermatomyositis. Where are we now? / McCann L. J., Livermore P., Wilkinson M. G. L., & Wedderburn L. R. *Clinical and experimental rheumatology*. 2022. № 40(2). P. 394–403.
3. Validation of 2017 classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies proposed by EULAR/ACR in Chinese patients / X. Zhang et al. *Int. J. Rheum. Dis*. 2019. № 22(7). P. 1278–82.
4. First external validation of sensitivity and specificity of the European League Against Rheumatism (EULAR) / American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort / M. Jinnin et al. *Ann. of the Rheum. Dis*. 2020. № 79(3). P. 387–92.
5. Personalised medicine in juvenile dermatomyositis : from novel insights in disease mechanisms to changes in clinical practice. Best practice & research / Veldkamp S. R., van Wijk F., van Royen-Kerkhof A. & Jansen M. H. *Clinical rheumatology*. 2024. 101976. Advance online publication.
6. Clinical characteristics and prognostic factor in juvenile dermatomyositis: data of the Spanish registry / S. Carriquí-Arenas et al. *Pediatric rheumatology online journal*. 2024. № 22(1). P. 66.
7. Juvenile Dermatomyositis : Advances in Pathogenesis, Assessment and Management / A. K. S. Leung et al. *Current pediatric reviews*. 2021. № 17(4). P. 273–287.
8. Dermatomyositis. New Clues to Diagnosis and Therapy / L. M. Pachman et al. *Curr. Treat Options in Rheum*. 2021. № 7. P. 39–62.

9. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *Journal of neuromuscular diseases*. 2018. № 5(2). P. 109–129.
10. Boyarchuk O., Kuka A. & Yuryk I. Clinical and autoantibody phenotypes of juvenile dermatomyositis. *Reumatologia*. 2022. № 60(4). P. 281–291.
11. Kim H., Huber A. M. & Kim S. Updates on Juvenile Dermatomyositis from the Last Decade : Classification to Outcomes. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2021. № 47(4). P. 669–690.
12. He L. Recent research on myositis-specific autoantibodies in juvenile dermatomyositis. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2021. № 23(10). P. 1064–1068.
13. Distinct tissue injury patterns in juvenile dermatomyositis auto-antibody subgroups / M. Nguyen et al. *Acta neuropathologica communications*. 2020. № 8(1). P. 125.
14. Clinical features, muscle biopsy scores, myositis specific antibody profiles and outcome in juvenile dermatomyositis / E. Sag et al. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2021. № 51(1). P. 95–100.
15. De Wane M. E., Waldman R., Lu J. (2020). Dermatomyositis : clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020. № 82(2). P. 267–281. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.06.1309.
16. Clinical impact of myositis-specific autoantibodies on long-term prognosis of juvenile idiopathic inflammatory myopathies: multicentre study / Y. Yamasaki et al. *Rheumatology* (Oxford, England). 2021. № 60(10). P. 4821–4831.
17. Clinical significance of serum levels of anti-transcriptional intermediary factor 1- γ antibody in patients with dermatomyositis / N. Ikeda et al. *The Journal of dermatology*. 2020. № 47(5). P. 490–496.
18. Patwardhan A. The Value of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Idiopathic Inflammatory Myositis in the Current Transformed Era of Biologics. *Cureus*. 2020. 12(2), e7049.
19. Anti-MDA5 juvenile idiopathic inflammatory myopathy with second-degree heart block but no skin or lung involvement : a case report / M. E. Ryan et al. *BMC rheumatology*. 2021. 5(1), 8.
20. Anti-SAE autoantibody-positive Japanese patient with juvenile dermatomyositis complicated with interstitial lung disease : a case report [J] / T. Kishi et al. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021. 19(1): 34.
21. Disease activity trajectories in juvenile dermatomyositis from childhood to adulthood / T. Nozawa et al. *Rheumatology* (Oxford, England). 2024. 63(SI2), SI129–SI135.
22. Kwiatkowska D. & Reich A. The Significance of Autoantibodies in Juvenile Dermatomyositis. *BioMed research international*, 2021, 5513544.

23. Juvenile idiopathic inflammatory myositis : an update on pathophysiology and clinical care / C. Papadopoulou et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2023. № 19(6). P. 343–362.
24. Проблемні питання дитячої ревматології : монографія / Ю. Г. Антипкін та ін. ; за ред. Ю. Г. Антипкіна, О. М. Охотнікової, О. А. Ошлянської, Л. І. Омельченко. Київ : Логос, 2019. 700 с.
25. Oshlianska O. A., Shevchenko N. S., Bilyavska Y. V. Juvenile dermatomyositis. What should an adult rheumatologist remember? *Ukrainian journal of rheumatology*. 2021. № 4(86). P. 57–67.
26. Oshlyanska O. A., Artsymovych A. G., Nadochiy T. G. Syndrome of muscle weakness and myalgia in pediatric practice on clinical examples. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2022. № 1(89). P. 35–44.
27. Skin disease is more recalcitrant than muscle disease : a long-term prospective study of 184 children with juvenile dermatomyositis / Wang A., Morgan G. A., Paller A. S., Pachman L. M. *J Am Acad Dermatol*. 2021. № 84(6). P. 1610–1618.
28. Марушко Т. В. Ювенільний дерматоміозит. Тематичний номер. *Педіатрія*. 2019. № 3 (50). С. 48–50.
29. Жарікова Ю. В. (2021) Висип на шкірі – на стику ревматології та дерматології. *Український медичний часопис*. 19 квітня. 2021. 1 (електронна публікація).
30. Goldman N., Han J. & LaChance A.. Diagnosis and Management of Cutaneous Manifestations of Autoimmune Connective Tissue Diseases. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2022. № 15. P. 2285–2312.
31. Juvenile dermatomyositis presenting as complete heart block in a 10-year-old girl / R. Ghosh et al. *Paediatrics and international child health*: 1–4. 2020.
32. Acute interstitial pneumonia due to amyopathic dermatomyositis / Esteva S., Tuttle E., Huang H. & Mewada N. *Proceedings* (Baylor University. Medical Center). 2022. № 35(6). P. 860–862.
33. Severe Abdominal Manifestations in Juvenile Dermatomyositis / C. Besnard et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020. № 70(2). P. 247–251.
34. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update / I. Kobayashi et al. *Modern rheumatology*. № 30(3). P. 411–423.
35. Juvenile Dermatomyositis: what comes next? Long-term outcomes in childhood myositis from a patient perspective / C. Boros et al. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022. № 20 (1). P. 102.
36. Мірошніченко М. В. МР-візуалізація як метод діагностики та контролю ефективності лікування пацієнтів із ювенільним дерматоміозитом. *Український ревматологічний журнал*. 2020. № 3 (81). С. 70–74.
37. Wu J. Q., Lu M. P. & Reed A. M. (2020). Juvenile dermatomyositis : advances in clinical presentation, myositis-specific antibodies and treatment. *World journal of pediatrics : WJP*. 2020. № 16(1). P. 31–43.

38. Analysis of Published Criteria for Clinically Inactive Disease in a Large Juvenile Dermatomyositis Cohort Shows That Skin Disease Is Underestimated / B. Almeida et al. *Arthritis & rheumatology (Hoboken N. J.)*. 2015. № 67(9). P. 2495–2502.
39. S. Rosina et al. (PRINTO). Development and Testing of Reduced Versions of the Manual Muscle Test-8 in Juvenile Dermatomyositis. *The Journal of rheumatology*. 2021. № 48(6). P. 898–906.
40. Disease Activity Core Set Measures. [last accessed 20 Nov 2022]. Available from: <http://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/diseaseactivity/index.cfm>
41. Bolko L., Gitiaux C., Allenbach Y. Dermatomyosites Nouveaux anticorps, nouvelle classification [Dermatomyositis: new antibody, new classification]. *Medecine sciences*. 2019. M/S, 35 Hors série n° 2. P. 18–23.
42. British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy / A. G. S. Oldroyd et al. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2022. № 61(5). P. 1760–1768.
43. The PRINTO evidence-based proposal for glucocorticoids tapering/discontinuation in new onset juvenile dermatomyositis patients / G. Giancane et al. *Pediatr Rheumatol. Online J*. 2019. № 17(1). P. 24.
44. Intravenous immunoglobulin mediates anti-inflammatory effects in peripheral blood mononuclear cells by inducing autophagy / M. Das et al. *Cell Death and Disease*. 2020. № 11(1). P. 50.
45. Long-term efficacy, safety, and tolerability of recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous infusion of immunoglobulin (Ig) (fSCIG; HyQvia (®)) in immunodeficiency diseases: real-life data from a monocentric experience / F. Angelotti et al. *Clinical and experimental medicine*. 2020.
46. The Cell Origin and Role of Osteoclastogenesis and Osteoblastogenesis in Vascular Calcification Front / J. Wenhong et al. *Cardiovasc. Med*. 2021. 23 April.
47. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis / H. Kim et al. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021. № 80(3). P. 406–408.
48. Successful management with Janus kinase inhibitor tofacitinib in refractory juvenile dermatomyositis : a pilot study and literature review / Z. Yu et al. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021. № 60(4). P. 1700–1707.
49. Lu X., Peng Q. & Wang G. Biomarkers of disease activity in dermatomyositis. *Current opinion in rheumatology*. 2022. № 34(6). P. 289–294.
50. Juvenile Dermatomyositis: Advances in Pathogenesis, Assessment and Management / A. K. C. Leung et al. *Current Pediatric Reviews*. 2021. № 17(4). P. 273–287.

Додатки

Гібридна шкала оцінки MMT-8/CMAS											
Ім'я та прізвище				Дата народження							
Дата візиту				Екзаменатор							
Оцінюйте лише праву сторону											
Підбір м'язів:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Згиначі шиї											
Середній дельтоподібний (відведення плеча)											
Двоголовий м'яз плеча (згинання передпліччя)											
Розгиначі зап'ястя											
Великий сідничний м'яз (розгинання стегна)											
Середній сідничний м'яз (відведення стегна)											
Чотириголовий м'яз (згинання стегна)											
Тильний м'яз-згинач гомілковостопного суглоба											
Загальний бал (діапазон 0–80)											
Присідання:						Неможливо			Можливо		
Руки на стегнах, з противагою						0			1		
Руки на грудях, з противагою						0			1		
Руки за головою, з противагою						0			1		
Руки на стегнах, без противаги						0			1		
Руки на стегнах, без противаги						0			1		
Руки на стегнах, без противаги						0			1		
Загальний бал (діапазон 0–6)											
Підйом з підлоги. Перехід з положення стоячи на колінах на підлозі в положення стоячи:											
Неможливо, навіть якщо дозволено використовувати стілець для підтримки											0
Багато труднощів з підтримкою. Вміє, але потребує опори на стілець (неможливо, якщо не дозволено користуватися стільцем)											2
Помірна складність. Здатний встати, не використовуючи стільця для опори, але повинен покласти одну або обидві руки на стегна чи коліна або підлогу (неможливо без рук)											4
Легкі труднощі. Не потрібно класти руки на коліна, стегна або підлогу, але має принаймні трохи труднощів під час підйому											6
Ніяких труднощів											9
Загальний бал (діапазон 0–9)											
Підйом голови лежачи:											
Неможливо											0
1–9 с											1
10–29 с											2
30–59 с											3
60–119 с											4
Більш ніж 2 хв											5
Вкажіть кількість секунд: ____											

Навчальне видання

**Філонова Тетяна Олександрівна
Матвієнко Сергій Олександрович**

ІДІОПАТИЧНІ ЗАПАЛЬНІ МІОПАТІЇ У ДІТЕЙ

**Навчальний посібник
для самостійної роботи слухачів
курсів підвищення кваліфікації**

Відповідальний за випуск

С. О. Матвієнко



Редактор Є. В. Рубцова
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 3,0. Зам. № 25-17.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.