

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
Національної академії медичних наук України»
Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика

РЕВМАТИЧНІ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ

Навчальний посібник

Київ - 2024

УДК: 616-002.77-053.2(075)

P32

*Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради
Національного медичного університету імені О.О.Богомольця
(протокол №12 від 25 червня 2024 року)
та рішенням Вченої ради ДУ «Всеукраїнський центр материнства
та дитинства Національної академії медичних наук України»
(протокол №1 від 6 серпня 2024 року)*

Автори:

Ю.Г. Антипкін, д.мед.н., проф., академік НАМН України,
Ю.В. Марушко, д.мед.н., проф., **Л.І. Омельченко**, д.мед.н., проф.,
О.М. Муквіч, д.мед.н., проф., **Т.В. Марушко**, д.мед.н., проф.,
Т.А. Людвік, к.мед.н., доц., **О.А. Дмитришин**, PhD, ас.

Рецензенти:

Т.О. Крючко – д.мед.н., проф., завідувачка кафедри педіатрії №2
Полтавського державного медичного університету
В.Г. Бурлай – д.мед.н., професор кафедри педіатрії №4 Національ-
ного медичного університету імені О.О.Богомольця.

P32 Ревматичні хвороби у дітей: навчальний посібник /
Ю.Г. Антипкін, Ю.В.Марушко, Л.І. Омельченко та співав. – Київ,
2024. – 240 с.

ISBN 978-617-

В посібнику для самостійної роботи представлені сучасні відомості про етіологію, патогенез, діагностику та лікування ревматичних хвороб у дитячому віці. Висвітлені питання анатомо-фізіологічних особливостей та клініко-лабораторних обстежень кістково-м'язової системи у дітей. Надана інформація про гостру ревматичну лихоманку, хронічну ревматичну хворобу серця, ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак, ювенільний дерматоміозит, ювенільну системну склеродермію, найбільш розповсюджені системні васкуліти, яка ґрунтується на даних сучасних світових досягнень, мета-аналізах та протоколах лікування. Надані питання для самопідготовки, тестові завдання та клінічні задачі.

Посібник адресовано педіатрам, лікарям загальної практики (сімейної медицини), дитячим кардіоревматологам, лікарям-інтернам, аспірантам, студентам старших курсів.

ISBN 978-617-

© Автори, 2024

ЗМІСТ

Передмова	4
Розділ 1. Анатомо-фізіологічні особливості кістково-м'язової системи у дітей	5
Розділ 2. Обстеження кістково-м'язової системи у дітей	16
Розділ 3. Гостра ревматична лихоманка та хронічна ревматична хвороба серця у дітей.....	31
Розділ 4. Ювенільний ідіопатичний артрит	57
Розділ 5. Ювенільний системний червоний вовчак.....	97
Розділ 6. Ювенільний дерматоміозит	122
Розділ 7. Ювенільна системна склеродермія	143
Розділ 8. Системні васкуліти у дітей	173
Слизово-шкірний лімфонулярний синдром (синдром Кавасакі).....	176
Вузликівий поліартеріїт. Ювенільний поліартеріїт	186
Неспецифічний аортоартеріїт	192
Системні васкуліти, асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами	202
Гранулематоз Вегенера	202
Мікроскопічний поліангіїт	213
Синдром Чарджа-Стросса	219
Перелік використаної літератури.....	228

ПЕРЕДМОВА

Навчально-методичний посібник є результатом сумісної роботи провідних фахівців Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» та Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика. Надана інформація ґрунтується на даних сучасних світових досягнень в сфері дитячої ревматології, мета-аналізах, протоколах лікування, а також власному досвіді авторів.

Необхідність такого посібника зумовлена досить широкою розповсюдженістю ревматичних хвороб у дитячому віці, які асоціюються зі зниженням якості життя та ризиком ранньої інвалідизації. За останні роки в світі досягнуто значних успіхів у вивченні патогенезу ревматичних хвороб, що дозволило визначити нові шляхи їх діагностики та розробити сучасні методи лікування.

В посібнику розкрито актуальні питання патогенезу ревматичних хвороб, що обґрунтовує призначення сучасної патогенетичної терапії, наведено критерії діагностики. Описано клінічні симптоми окремих нозологічних форм, які найбільш часто зустрічаються в дитячому віці: гостру ревматичну лихоманку, хронічну ревматичну хворобу серця, ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак, ювенільний дерматоміозит, ювенільну системну склеродермію, системні васкуліти. Висвітлені високо сучасні методи лікування даних нозологій відповідно до європейських та американських протоколів.

Колектив авторів сподівається, що даний посібник допоможе здобувачам вищої освіти, лікарям-інтернам, лікарям-педіатрам та інших дитячих спеціальностей в поглибленні загальних і фахових знань з дитячої ревматології, а також в їх практичній діяльності.

РОЗДІЛ 1

Анатомо-фізіологічні особливості кістково-м'язової системи у дітей

Кісткова система представляє собою метаболічно активну, динамічну гістологічну систему, що постійно оновлюється протягом всього життя людини. Підтвердженням цього є майже одночасне формування нових осередків кісткового матриксу на місці резорбції окремих частин кісток, так звана внутрішня перебудова кісткової тканини, що характерно як для дорослих, так і для дітей. В дитячому віці також характерним є ріст кісток у довжину і ширину та їх формоутворення.

Ембріогенез. Закладка формування кісткової системи відбувається під час 2-го місяця внутрішньоутробного розвитку плода. Ріст хрящової тканини починається з 5-7-го тижня гестації з мезенхімальних клітин, в яких вже в даному періоді з'являються точки окостеніння.

Загалом процес окостеніння, тобто заміни сполучної та хрящової тканин на кісткову, починається у внутрішньоутробному періоді і триває до моменту настання статевої зрілості.

В новонародженій дитини діафізи трубчастих кісток складаються з кісткової тканини, але значна частина епіфізів губчастих кісток кисті та стопи сформована лише хрящовою тканиною. Протягом фізичного росту і розвитку організму дитини в даних анатомічних ділянках формуються ядра окостеніння та синостозу, що є характеристиками вікового диференціювання кісток скелета і визначення кісткового віку дитини.

Знання вікових особливостей формування ядер окостеніння кісток кисті у дітей дає можливість визначити точний кістковий вік дитини, що є однією з основних характеристик біологічної зрілості її організму (Рис. 1.1).

В перші роки життя дитини відбувається інтенсивний ріст кісткового скелету, що супроводжується декількаразовою зміною та перебудовою структури кісткової тканини. Зокрема, з віком збільшується кількість гідроксиапатиту – основного мі-

нерального компоненту кісткової тканини, що забезпечує мінералізацію остеοїдної тканини і, відповідно, міцність кісток.

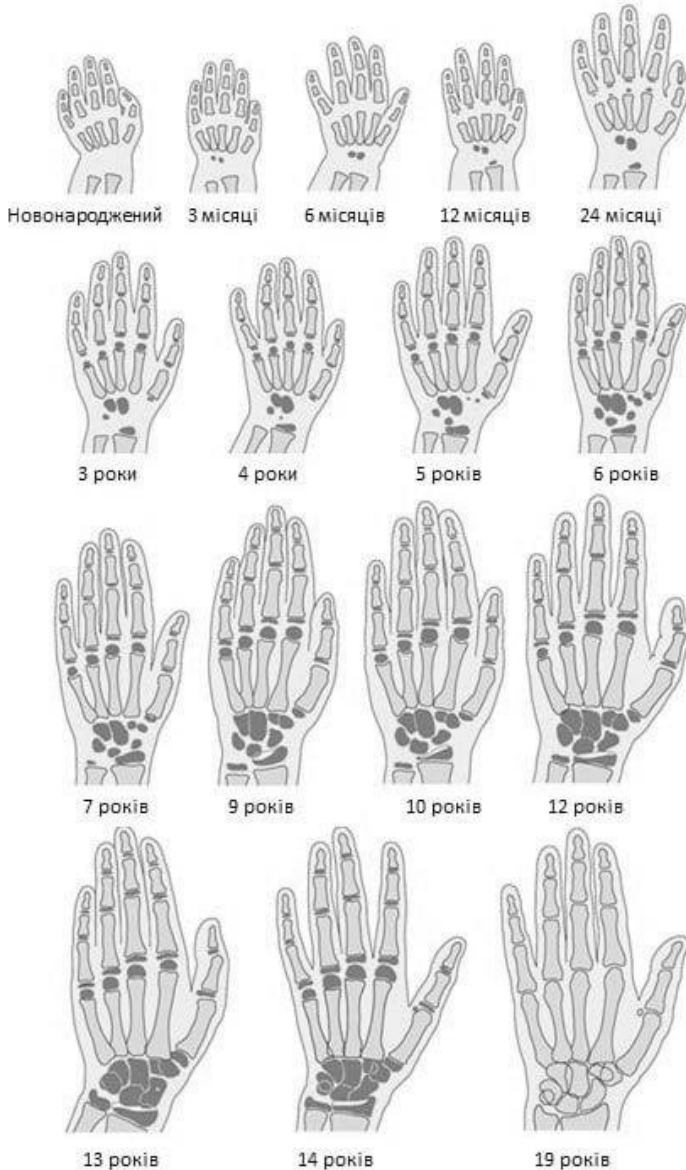


Рисунок 1.1. Вікові особливості формування ядер окостеніння кісток кисті у дітей

Особливості будови. Особливостями хімічного складу кісткової тканини в дитячому віці є більший вміст води і значно менша кількість органічних, мінеральних речовин порівняно зі структурою кісток у дорослих. Таким чином, кістки у дітей раннього віку є менш ламкими та більш еластичними, гнучкими. Все це сприяє незначній кількості випадків переломів кісток у дітей навіть при значних травмах.

У випадку, якщо і має місце перелом кістки у дитини, то характерним є перелом по типу «зеленої гілки або вербового прута» за рахунок добре розвиненого, функціонально активного та еластичного окістя.

З урахуванням вище описаних особливостей будови кісток у маленьких дітей, слід пам'ятати, що вони легко піддаються деформації, тому з моменту народження і протягом перших років життя дитина повинна спати на рівній, жорсткій поверхні (ортопедичний матрац, без використання подушки).

Процес утворення та розвитку кісткової тканини, а також зміни особливостей її структури (ремоделювання) називається остеогенезом і включає три основні стадії:

1. Перша стадія триває перші 1-2 роки життя і характеризується інтенсивними анаболічними процесами формування білкової основи кісткової тканини – матриксу, що на 90-95% складається з колагену. Регуляція цього процесу здійснюється такими гормонами, як тироксин, інсуліноподібний фактор росту, соматотропний гормон (СТГ), інсулін, а також андрогени в пізніші періоди росту.

2. Друга стадія (триває до 7 років) – характеризується формуванням центрів кристалізації та мінералізації гідроксиапатиту. У цей час особливу важливість має забезпеченість організму дитини макроелементами (кальцій, фосфор), мікроелементами (фтор, марганець, магній, цинк, мідь) та вітаміном D. Основні гормони, що модулюють цю фазу – паратгормон та тиреокальцитонін, а мінеральне насичення матриксу залежить від активності лужної фосфатази.

Важливо відмітити, що на перебіг вище описаних стадій остеогенезу значний вплив мають статичні та механічні навантаження. Масаж, гімнастика, лікувальна фізкультура,

адекватний руховий режим, різні види фізичної активності сприяють активації остеогенезу. Довготривала іммобілізація та гіпокінезія можуть порушити процес мінералізації, що призводить до остеопенії.

3. Третя стадія – характеризується постійним процесом ремоделювання та оновлення кісткової тканини, який регулюється гормонами щитовидної і паращитоподібної залози і залежить від забезпеченості основними нутрієнтами, вітамінами, зокрема вітаміну D.

Процеси остеогенезу залежать від оптимального рівня кальцію в організмі людини, що підтримується на стабільному рівні в сироватці крові ($2,44 \pm 0,37$ ммоль/л, або $0,98 \pm 0,015$ г/л) за рахунок змін швидкості кишкового всмоктування та ниркової екскреції. У випадку недостатності кальцію, вітаміну D в раціоні харчування, порушеному їх всмоктуванні з кишківника, рівень кальцію в сироватці крові підтримується за рахунок його вимивання з кісток. Даний патологічний стан називається остеомалаяція.

Інтенсивний ріст і ремоделювання кісткової тканини забезпечуються активним кровопостачанням. До двох років розвивається єдина система кровообігу, яка пов'язана з добре розвиненими епіметафізарними судинами, що проникають через паростковий хрящ.

Кістки дітей мають порівняно рівні поверхні. Кісткові виступи формуються і витягуються в процесі зміцнення та функціонування прикріплених до них м'язів. Лише до 12 років зовнішня будова і гістологічна диференціація кісткової тканини наближається до характеристик кісткової системи дорослої людини.

Анатомо-гістологічні особливості кісткової системи дітей також стосуються і особливостей кісткового скелету у різні вікві періоди життя дитини.

Кістки черепа у новонароджених відзначаються рухливістю, балотацією, що забезпечується відкритими сагітальним, вінцевим і лямбдоподібним швами. Бічні тім'ячка у доношених новонароджених закриті. Задне тім'ячко залишається відкритим у 25% новонароджених і закривається зазвичай не

пізніше другого місяця життя дитини. Переднє тім'ячко у новонародженої дитини завжди відкрите і зазвичай закривається до віку 1-1,5 років (Рис. 1.2).

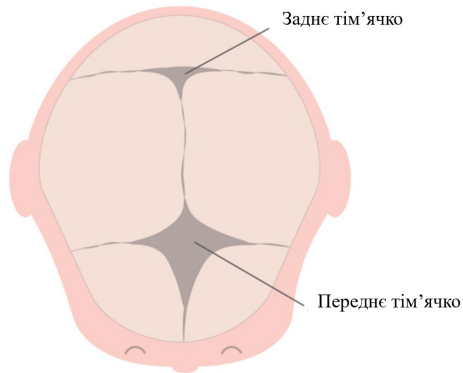


Рисунок 1.2. Схема локалізації переднього і заднього тім'ячок.

Форма хребта у новонародженої дитини є прямою, позбавленою фізіологічних вигинів. Шийний лордоз формується до 1-2 місяців, грудний кіфоз — до 6-7 місяців, а поперековий лордоз — до 10-12 місяців (Рис. 1.3.).



Фізіологічні вигини хребта

Рисунок 1.3. Формування фізіологічних вигинів хребта дитини

Остаточне формування фізіологічних вигинів завершується у ранньому шкільному віці. Протягом усього дитячого віку фіксація хребта залишається недосконалою. Через недостатній розвиток м'язів, неправильну позу та меблі, що не відповідають зросту дитини, легко виникають зміни форми хребта, такі як сколіоз та патологічні види постави.

Грудна клітка у новонароджених широка і коротка, напрям розташування ребер – горизонтальний, що пояснює поверхневий характер дихання у дітей раннього віку. В подальшому відбувається ріст грудної клітки в довжину. З трьох років стає ефективним реберне дихання. До 12 років грудна клітка набуває форми, характерної для положення максимального видиху. Особливо значне збільшення поперечного діаметра грудної клітки відбувається до 15 років.

Кістки таза у дітей раннього віку відносно малі, і їх форма нагадує воронку. Інтенсивний ріст кісток таза відбувається до 6 років. З 6 до 12 років розмір таза стабілізується, а згодом у дівчаток починається найбільш інтенсивний його розвиток, тоді як у хлопців — помірне зростання.

Процес прорізування молочних зубів у дітей починається в 6-7 місяців. До року дитина повинна мати 8 зубів, а до 2-2,5 років — 20 молочних зубів (Рис. 1.4.). До 3-3,5 років прикус стає ортогнатичним, коли верхні зуби прикривають нижні на третину через недостатній розвиток нижньої щелепи. У віці від 3 до 6 років відбувається перехід до прямого прикусу. В 6 років починається процес заміни молочних зубів на постійні (Рис. 1.5.).

Формування як молочного, так і постійного прикусу у дітей є важливим показником біологічного дозрівання дитини. Тому при оцінці біологічної зрілості дітей застосовується поняття «зубний вік».

Таким чином, до числа найбільш загальних морфологічних особливостей кісткової системи у дітей можна віднести: слабку мінералізацію та рясну васкуляризацію кісток, їх еластичність, наявність товстого окістя, специфічну форму черепа, грудної клітки і таза, а також недосконалість жувального апарату. Незважаючи на це, у функціональному відношенні кіст-

кова система дитини цілком повноцінна, а стан її розвитку є надійним маркером біологічного віку та рівня зрілості організму дитини.

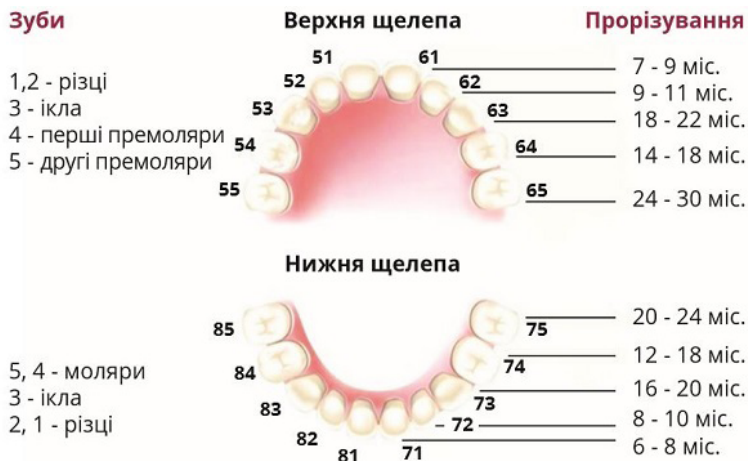


Рисунок 1.4. Схема прорізування молочних зубів

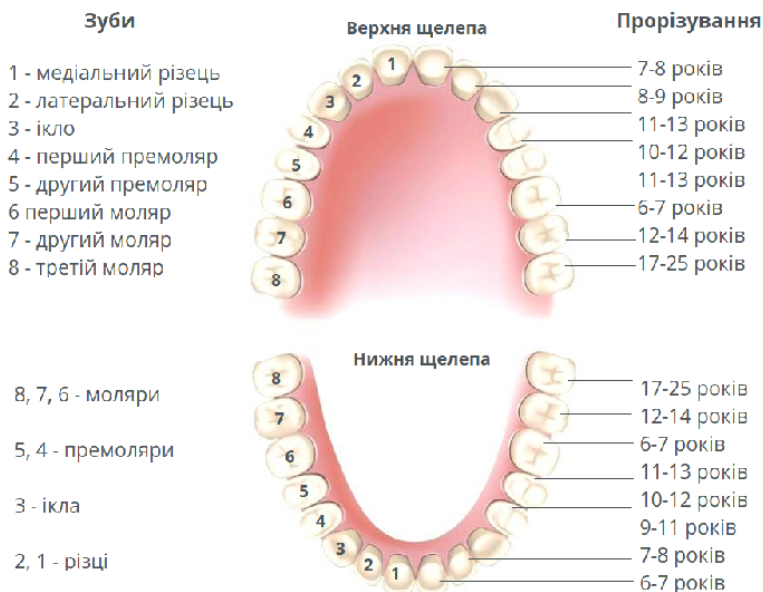


Рисунок 1.5. Схема прорізування постійних зубів

М'язова система представляє собою активну частину опорно-рухового апарату. Вона складається з м'язів, які дають опору тілу та забезпечують можливість пересування в просторі. Також завдяки м'язовій системі можливий рух окремих частин тіла відносно одна одної. Скелетні м'язи містять специфічні рецептори м'язового чуття, що дає змогу контролювати положення тіла. В результаті м'язевого скорочення відбувається вироблення тепла. М'язи виконують захисну функцію (м'язи живота захищають органи черевної порожнини від зовнішніх факторів) та беруть участь у дихальних рухах (діафрагма, міжреберні м'язи). Гладкі м'язи утворюють стінки травного тракту та деяких внутрішніх органів, також вони забезпечують пересування їх вмісту. Також окремо виділяють скелетні м'язи. Скелетні та серцевий м'язи відносяться до групи поперечносмугастих м'язів.

Ембріогенез. Поперечносмугаста мускулатура розвивається з мезодерми. Клітини, що за своєю гістологічною структурою подібні до фібробластів диференціюються в преміобласти на 5-8 тижні внутрішньоутробного розвитку і, пізніше, змінюючи свою форму, перетворюються в міобласти. З 10 по 20 тиждень триває період формування міотуби, шляхом збагачення міобластів нуклеолами. Зрілі міоцити формуються і диференціюються протягом 18-26 тижня внутрішньоутробного розвитку дитини.

Сухожильні частини м'язів визначаються в ембріофетальному періоді, а інтенсивне дозрівання м'язової системи відбувається у фетальному періоді. Це приводить до того, що плід уже на стадії раннього фетогенезу здатний робити активні рухи.

М'язова система дорослої людини складається з 650 м'язів і близько 400 з них беруть участь у виконанні різних рухів. У новонародженого кількість м'язів майже така, як і у дорослої людини, але є істотні відмінності стосовно маси, гістологічної будови та інших характеристик.

Розвиток м'язової системи у новонароджених не є достатнім. Розмір м'язевої маси у новонародженої дитини становить 20-23 % від загальної маси тіла дитини, тоді як у дорослих це

значення складає 42-44%. Досягається даний показник у віці 15-17-років (Рис. 1.6).

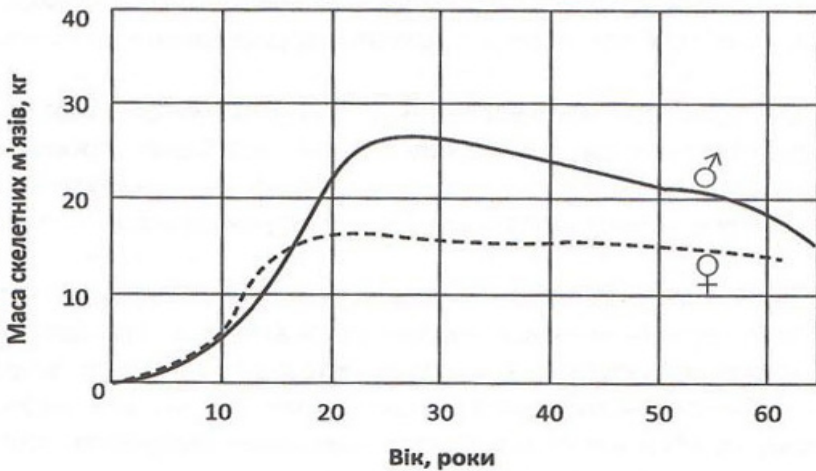


Рисунок 1.6. Вікові зміни маси скелетних м'язів залежно від віку і статі.

М'язові волокна у дітей тонші, ніж у дорослих. Вони багаті саркоплазмою, але містять мало міофібрил і мають добре розвинену інтерстиціальну тканину. М'язові волокна у дітей короткі, ніжні та бліді, зі слабо вираженою поперечною пошмугованістю, при цьому – більш еластичні та здатні розтягуватись більш ніж удвічі від свого початкового розміру. Кількість міозину і актину в них значно менша, ніж у дорослих.

Паралельно з розвитком м'язових волокон відбувається формування сполучнотканинного каркасу м'язів, який досягає остаточного ступеня розвитку у віці 8-10 років. До народження дитини вже сформований рецепторний апарат м'язів.

Біохімічний склад м'язів дітей відрізняється від дорослих. М'язи дітей раннього віку містять мало міоглобіну та неорганічних речовин, але в їх склад входить значна кількість води. Також м'язи дітей містять фетальний міозин, який з віком зникає. В процесі дитини в м'язовій тканині знижується кількість глікогену, води, молочної кислоти, нуклеїнових кислот.

Для м'язів дитини характерні деякі функціональні особливості. Відзначається підвищення чутливості м'язів до ацетилхоліну і зниження чутливості до електричного струму.

У внутрішньоутробному періоді м'язи характеризуються низькою збудливістю і здатні виконувати роботу до 3-4 скорочень на секунду. З віком кількість скорочень збільшується до 60-80 на секунду. Дозрівання міоневрального синапсу значно прискорює (в 4 рази) передачу збудження з нерва на м'яз. У немовлят, на відміну від дорослих, м'язи не розслаблюються навіть під час сну.

М'язева система дітей росте інтенсивніше, ніж інші органи. Протягом всього дитячого віку їх маса збільшується приблизно у 35 разів. Ріст м'язів відбувається переважно за рахунок потовщення м'язових волокон, а не збільшення їх кількості.

У новонароджених і дітей перших місяців життя спостерігається значний гіпертонус м'язів. Гіпертонус згиначів на верхніх кінцівках утримується до 2-3 місяців, а на нижніх — до 3-4 місяців. У віці 4-5 місяців з'являється нормотонія, яка характеризується рівновагою м'язів-антагоністів. Далі відбувається інтенсивний розвиток м'язів-розгиначів і підвищення їх тону.

Процес розвитку м'язів у дитячому віці є нерівномірним. Зокрема, при розвитку м'язового каркасу верхньої кінцівки, спочатку розвиваються м'язи плеча, передпліччя, а потім — м'язи кисті. До 6 років дітям погано вдається тонка робота пальцями рук. Писати можна починати після досягнення певного ступеня розвитку моторики пальців — 6-7 років. У цьому ж віці дитина може починати успішно займатися такими активностями, як в'язання, ліплення. М'язи ніг залишаються недостатньо розвиненими до 7-річного віку. М'язи спини досягають певного рівня зрілості у віці до 12 років.

Зміцнення зв'язок у дітей відбувається після 8-9 років. В цьому ж віці інтенсифікується розвиток м'язової системи і приріст м'язової маси. Так, у порівнянні з періодом новонародженої, до 7-9 років поперечник верхніх пучків поперечно-го м'яза живота збільшується у 25 разів, середніх — у 12 разів,

нижніх (найбільше функціонально навантажених) – у 37 разів. Найбільші зміни маси й поперечника м'язів пальців кисті спостерігаються у віці 8-10 років.

Наприкінці періоду статевого дозрівання спостерігається приріст не тільки м'язів рук, але й м'язів спини, плечового поясу та ніг. Про розвиток м'язів можна судити за формою живота, положенням лопаток: при слабких м'язах живіт відвислий, рельєф м'язів не виражений, лопатки відступають від грудної клітки.

Інтенсивність приросту м'язової сили у хлопчиків і дівчаток різна. Як правило, показники динамометрії у хлопчиків вищі, ніж у дівчаток. Проте вже у віці від 10 до 12 років за показниками станової сили дівчатка сильніші хлопчиків.

РОЗДІЛ 2

Обстеження кістково-м'язової системи у дітей

Патологічні зміни та пошкодження кістково-м'язової системи у дітей виявляють за допомогою суб'єктивних та об'єктивних фізикальних методів дослідження. До суб'єктивних методів обстеження відноситься збір даних анамнезу, який включає аналіз скарг дитини.

Звертають увагу на наявність наступних скарг:

- біль у кістках і суглобах (необхідно визначити локалізацію, тривалість, симетричність ураження);
- набряк, гіперемія та підвищення температури шкіри навколо суглоба, обмеження рухливості, наявність ранкової скютості та деформації суглобів.

При зборі даних анамнезу хвороби необхідно уточнити час появи вищеописаних скарг, їх зв'язок з раніше перенесеними інфекційними захворюваннями (особливо стрептокової етіології) і травмами.

Важливу роль приділяють і даним сімейного анамнезу, зокрема звертають увагу на зміни кісток, суглобів та стану м'язової системи у родині, родичів першої та другої ступенів спорідненості.

До об'єктивних фізикальних методів дослідження відносяться огляд, пальпація та перкусія.

Огляд дитини проводять в положенні лежачи, сидячи та стоячи (ноги прямі, руки вільно опущені вздовж тулуба). Необхідно попросити присісти, зігнути і розігнути руки, ноги, пройтися. За маленькою дитиною спостерігають під час гри.

При огляді визначають положення дитини: активне, пасивне, вимушене (найчастіше вимушене положення зумовлене наявністю болю в кістках, м'язах або суглобах).

Послідовність огляду: спочатку проводиться огляд голови (черепа), далі – грудна клітка, хребет, верхні та нижні кінцівки.

При **огляді голови** звертають увагу на її розміри та форму. Спочатку розміри голови оцінюють приблизно візуально.

Для отримання точних даних окружність голови вимірюють сантиметровою стрічкою. Результат оцінюють за допомогою центильних таблиць. Великий розмір голови вказує на **макроцефалію**, малий – **мікроцефалію**.

В нормі голова дитини має округлу форму. Також, залежно від співвідношення поперечного та поздовжнього розмірів черепа, розрізняють вузьку (доліхоцефалічну), середню (мезоцефалічну) та широку (брахіцефалічну) форму голови.

Крім цього, можливе визначення різних патологічних форм голови. Зокрема розрізняють наступні форми:

- баштоподібна – форма голови різко витягнута догори, визначається високе чоло, вертикально опущені тім'яні кістки, закритий стрілоподібний шов;

- сідницеподібна – значно збільшені лобні і тім'яні горби, череп сплюснений, стрілоподібний шов заглиблений;

- сідлоподібна – значно збільшені лобні і тім'яні горби, помітне вдавлення на місці великого тім'ячка, стрілоподібний і вінцевий шви заглиблені;

- скафоцефалія – подовжена або вузька голова (передчасне закриття сагітального шва);

- оксицефалія – чітко окреслена деформація черепа, обличчя та очних впадин (передчасне закриття вінцевого шва).

При рахіті у дітей часто спостерігається сплюснена потилиця.

Обов'язковою є оцінка розвитку **верхньої та нижньої щелепи**. Звертають увагу на наявність у дитини недорозвинутої нижньої щелепи (мікрогнатія, «пташине обличчя»), недорозвинення кісток лицевого черепа та ураження скронево-нижньощелепного суглоба, збільшення розмірів нижньої щелепи (макрогнатія). Виявляють особливості прикусу, кількість, характер та стан зубів (молочні, постійні, форма, цілісність, аномалії розвитку).

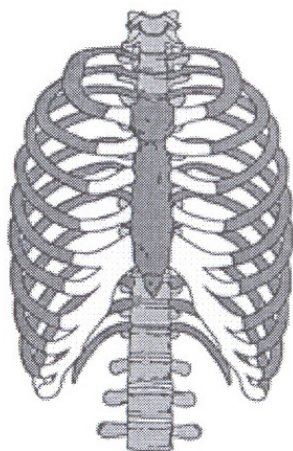
Після огляду голови проводять дослідження **грудної клітки**. У здорової дитини розрізняють наступні форми грудної клітки:

- конічна – передньозадній і поперечний розміри однакові, епігастральний кут тупий, ребра відходять від хребта під

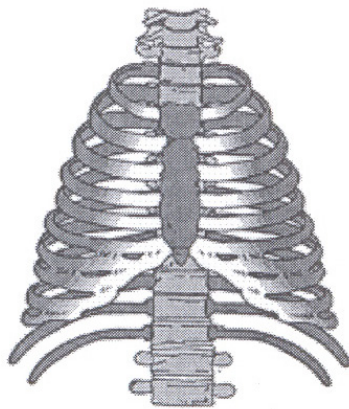
прямим кутом майже в горизонтальному положенні. Ця форма відповідає максимальній її інспірації і характерна для дітей грудного віку;

- циліндрична – передньозадній та поперечний розміри майже однакові, епігастральний кут прямий, ребра направлені косо, зверху донизу;

- плоска – грудна клітка сплюснена через зменшення передньозаднього розміру, епігастральний кут гострий, направленість ребер коса, прикріплені до хребта під гострим кутом (Рис. 2.1.).



а) у дитини старшого віку



б) у грудної дитини

Рисунок 2.1. Особливості форми грудної клітки у дітей різного віку:

а) циліндрична грудна клітка; б) конічна грудна клітка.

Розрізняють наступні види деформацій грудної клітки:

- кілеподібна (куряча) – грудина виступає вперед у вигляді кіля, водночас збільшується передньозадній розмір груднини;

- воронкоподібна – грудина глибоко западає до хребта, формує воронку;

- діжкоподібна (бочкоподібна, емфізематозна) – грудна клітка широка та коротка зі збільшенням передньозаднього та поперечного розмірів;

- паралітична – сплюснена, зменшені всі розміри, ребра виступають, проміжки між ними широкі та глибокі, дихальні м'язи атрофічні;

- серцевий горб – обмежене випинання в ділянці серця;

- сплюснення однієї половини;

- однобічне випинання;

- вдавнення грудей із боків;

- широко відкрита нижня грудна апертура;

- чоткоподібні реберні потовщення в місцях переходу кісткової частини ребер у хрящову за формою ланцюжка на рівні V-VIII ребер дугоподібно зверху донизу і назовні. Вони добре помітні збоку при піднятих догори руках дитини.

Після огляду грудної клітки проводять фізикальне обстеження хребта. Проводять оцінку форми загалом і окремо шийний, грудний, поперековий, крижовий та куприковий відділи.

Розрізняють наступні форми спини:

- нормальна – при помірних фізіологічних вигинах;

- плоска – фізіологічних вигинів немає або слабо окреслені;

- плоско-вигнута – грудного кіфозу немає, поперековий лордоз добре виявлений;

- кругла – грудний кіфоз значно окреслений, шийний та поперековий лордози згладжені;

- круглоувігнута – визначаються збільшені грудний кіфоз і поперековий лордоз.

Крім цього, виділяють такі патологічні зміни хребта, як: сколіоз, лордоз, кіфоз.

Сколіоз – викривлення хребта вбік. Розрізняють правобічний, лівобічний, S-подібний сколіоз (Рис. 2.2.). Для сколіозу характерно:

- плечі, ключиці та лопатки розташовані на різному рівні;

- лопатки відстають від грудної клітки;

- одна рука більш щільно прилягає до тулуба;

- асиметричність трикутників талії, які умовно утворені на кожному боці тулуба внутрішньою поверхнею руки і лінією талії.

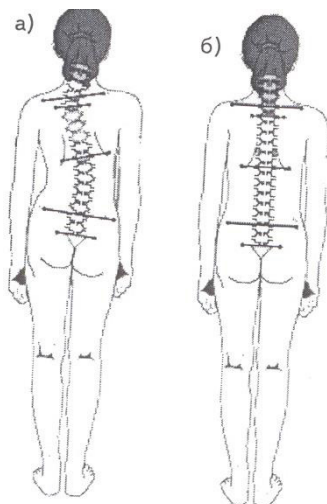


Рисунок 2.2. а) сколіоз; б) нормальна постава.

Анатомічний сколіоз відрізняється від функціонального наявністю ротації хребта. Оцінювання проводять у зігнутому положенні дитини вперед із руками, які вільно звисають. У разі анатомічного сколіозу тіла хребців розвертаються до випуклого боку викривлення, а їх задні відростки – до увігнутого боку. Також помітна опуклість грудної клітини (Рис 2.3.).

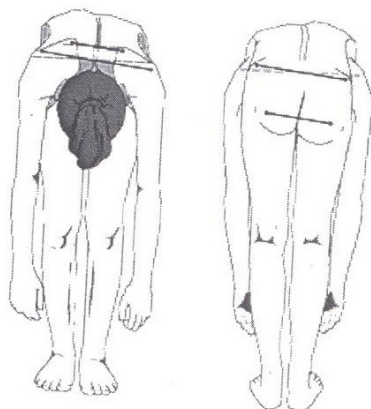


Рисунок 2.3. Диференціальна діагностика анатомічного і функціонального сколіозу.

Огляд **кінцівок** проводять в положенні лежачи і стоячи. Оцінюють довжину верхніх і нижніх кінцівок загалом, також звертають увагу на пропорційність їх розвитку, наявність вроджених та набутих деформацій (Рис. 2.4).

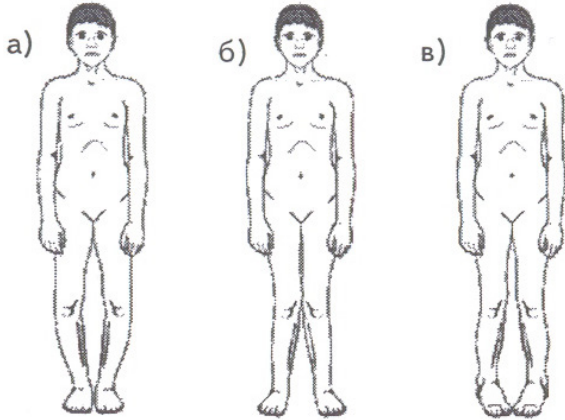


Рисунок 2.4. Деформація кісток нижніх кінцівок:
а) О-подібні ноги; б) Х-подібні ноги;
в) варусна деформація стоп (косолапість).

При огляді **стопи** визначають форму її склепіння (нормальне, сплющене, підвищене) та наявність деформацій. Для цього дитину ставлять навколішки на стілець, обличчя до спинки стільця, стопи вільно звисають.

З метою точної діагностики та визначення плоскостопості використовують плантографію (Рис. 2.5).

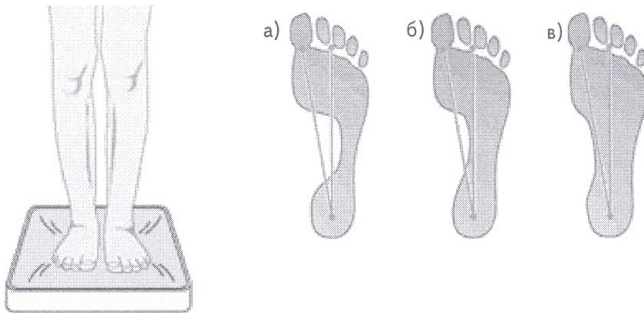


Рисунок 2.5. Плантографія: а) нормальна стопа;
б) сплющена стопа; в) пласка стопа.

До трьох років життя плоскостопість або пласка стопа є фізіологічним варіантом норми.

При **пальпації кісткової системи** обов'язково прощупують кістки черепа, грудну клітку, всі відділи хребта, кінцівки та суглоби.

У немовляти пальпаторним методом визначають розміри тім'ячок, стан країв, напруженість та пульсацію тім'ячок (рисуюнок 2.6).

В нормі велике тім'ячко у новонародженої дитини відкрите (розміри 2-3х2-3 см). Поступово його розміри зменшуються до повного закриття у віці 1-1,5 роки.

У недоношених та незрілих дітей часто відкрите мале тім'ячко. Воно також може бути відкритим у 25% доношених новонароджених. Закривається мале тім'ячко протягом перших двох місяців життя.

Пальпація **грудної клітки** детально інформує про: тип конституції, наявність деформацій (потовщень, переломів ребер), еластичність кістково-м'язового каркасу грудної клітки та болючість при пальпації.

При пальпації **хребта** визначають розміри, характер та рівень сколіозу. Для цього у дитини в положенні стоячи з невеликим нахилом вперед проводять вказівним пальцем зверху донизу вздовж непарних відростків хребців.

Пальпацію **суглобів** проводять обережно, обстежують симетричні ділянки.

Визначають температуру шкіри над суглобами, болісність, набряк та ексудативні зміни, різні утворення в ділянці суглоба (ущільнення, новоутворення, вузли). Оцінюють амплітуду пасивних та активних рухів, визначають обмеження, наявність контрактур і анкілозів.

Збільшену кількість рідини у порожнині суглоба діагностують за методом флукуації та за симптомом «плаваючого наколінника».

Для цього виконують поштовхоподібний рух з одного боку суглоба і перевіряють чи відчувають його з протилежного боку, при злегка зігнутий кінцівці. Для перевірки симптому «плаваючого наколінника» долонями рук стискають випрям-

лений колінний суглоб з обох сторін, зміщують м'які тканини догори і одночасно проводять поштовхоподібне натискування пальцями на надколінник. У випадку позитивного симптому буде визначатися вільне коливання надколінника у внутрішньосуглобовій рідині.

При **перкусії** виявляють болісність трубчатих кісток, грудини, ребер. В нормальному стані її не повинно бути.

Одною із основних ознак ураження суглобів у дітей є **артралгії**.

Артралгія – це біль в суглобі, нестійкого характеру, без зовнішнього прояву запалення, що може тривати як декілька секунд, так і довготривало. Існують різні причини артралгії. Однією із найпоширеніших є артрит – це запальне захворювання суглобів, що розвивається як відповідь лімфоїдних на шарувань синовіальної оболонки на антигенні подразники.

В роботі з пацієнтами, що висловлюють скарги на біль в суглобах необхідно враховувати наступне:

1. Діти віком 2-4 роки не можуть чітко локалізувати біль. Вони можуть скаржитися на загальний біль у кінцівках або вказувати на ділянку, віддалену від максимальної точки болю. Наприклад, при патології кульшового суглоба дитина може скаржитись на біль у животі або паховій області, а при патології скронево-нижньощелепного суглоба – на головний біль.

2. Скарги дитини на біль у суглобі не завжди відповідають істинній локалізації патологічного процесу. Наприклад, коксит може проявлятися болем у колінному суглобі, фіброміалгії можуть розцінюватися як біль у суглобі, а біль у м'язах після інтенсивного фізичного навантаження може сприйматися як біль у суглобах.

3. Можлива наявність самостійного захворювання навколосуглобових тканин або кісток, яке може імітувати патологію суглоба. Наприклад, хвороба Шляттера або травма навколосуглобових тканин.

Загальний план обстеження у випадку наявності у дитини патології суглобів включає в себе наступне:

1. Збір скарг, даних анамнезу хвороби, життя;

2. Фізикальне обстеження та оцінка стану опорно-рухового апарату;
3. Додаткові методи дослідження, необхідні для підтвердження патології суглобів.

Основні питання при першому огляді дитини зі скаргами на біль у суглобах:

- Де є найболючіше місце? (Дитина повинна сама показати місце найбільшої локалізації болю).

- Чи є біль постійним, чи виникає періодично?

- Чи спостерігається періодичний біль в одних і тих самих суглобах?

- Що провокує біль?

- Чи турбує біль уночі?

- Чи є скутість рухів вранці, як довго вона триває?

- Як впливають рухи і фізичне навантаження на біль і скутість?

- Чи виникає біль у суглобах при зміні погоди?

Велике діагностичне значення має з'ясування характеру болю в суглобі. Зокрема, для артритів характерний постійний спонтанний біль різноманітної інтенсивності, який посилюється при тривалому спокої суглобів (у другій половині ночі, вранці), що змушує хворого більше рухатися, щоб зменшити біль. Запальний характер патологічного процесу в суглобі підтверджує наявність загальноприйнятих симптомів запалення: набряк (*tumor*), підвищення локальної температури (*color*), почервоніння (*rubor*), біль (*dolor*), порушення функції (*functio laesa*).

Треба пам'ятати про можливу наявність у дітей артралгій неорганічної природи: дитина може наслідувати стан членів сім'ї, які мають біль у суглобах, або може використовувати скарги на біль у суглобах, щоб привернути до себе увагу (істеричні конверсійні напади).

Для функціональних артралгій не є характерними постійні односуглобові локалізації. Їх особливостями є невизначений ритм виникнення, різна інтенсивність, посилюються при психоемоційному навантаженні, зникають під час сну, можуть супроводжуватися вазомоторними розладами і зникати

при використанні седативних препаратів. Крім цього, треба зазначити наявність такого поняття у дітей, як болі росту. Біль росту у дитини встановлюється при наявності періодичного нападаподібного болю в першій половині ночі в області нижніх кінцівок, при цьому визначається відсутність запальних змін суглобів (за даними ультразвукового обстеження суглобів), симптомів інтоксикації, загальної запальної відповіді на ймовірне вогнище інфекції.

Таблиця 2.1. Диференційна діагностика артралгій органічної та неорганічної природи

Характеристики органічних артралгій	Характеристики функціональних артралгій
<ul style="list-style-type: none"> - Біль стійкий, постійний. - Інтенсивність болю висока, дитина не забуває про нього під час розваг, гри. - Біль локалізований в суглобі. - Біль визначається в одному суглобі, на одній половині тулуба. - Дитина кульгає, важко ходить. - Присутні ознаки системного запального процесу: підвищення температури тіла, зниження маси тіла, зміни лабораторних показників. - Інтенсивність болю зменшується при використанні системних чи локальних НПЗП. 	<ul style="list-style-type: none"> - Біль виникає тільки вночі. - Інтенсивність болю невизначена, дитина забуває про нього під час розваг, гри. - Біль локалізований між суглобами. - Двосторонній біль. - Дитина бігає, ходить, особливо, якщо відволікти. - Відсутні ознаки системного запального процесу - Біль може зменшитися після того, як дитина заспокоїться.

При зборі даних анамнезу хвороби і життя необхідно детально з'ясувати: які захворювання, травми передували появі артралгії; як саме з'явилися скарги – швидко чи поступово; в яких суглобах спостерігався біль; чи зберігалися симптоми постійно або зникали на деякий час; чи був набряк навколосуглобових тканин, зміна форми суглоба, почервоніння шкіри навколо суглоба, висипка; чи хворіють на патологію суглобів найближчі родичі дитини (сімейний анамнез важливий у діагностиці ревматоїдного та інших артритів).

Під час проведення **фізикального обстеження** дитини звертають увагу на:

- положення/розташування кінцівок по відношенню до плечового поясу або тазу, передпліччя до плеча, кисті до передпліччя;

- довжину кінцівок з обох сторін (вкорочення, або подовження ураженої кінцівки);

- зміна форми, контурів, конфігурації суглобів;

- зміна кольору шкірних покровів над суглобами;

- товщину шкіри, наявність рубців, ран;

- стан м'язів, наявність м'язової атрофії;

- наявність суглобових шумів;

- оцінка постави хворого;

- оцінка ходи дитини;

- оцінюють наявність фізикальних ознак артриту: біль у суглобах у спокої, під час рухів; зміна форми суглобів (припухлість, деформація, дефігурація); порушення рухливості; термоактивність; наявність ранкової скутості, суглобових шумів, контрактур, анкілозів, крепітації (Таб. 2.2).

- проводять оцінку об'єму рухів суглобів: активних, коли рухи виконує сам хворий, та пасивних – рухи виконуються при зусиллях лікаря. Зменшення об'єму активних рухів характерне для запальних захворювань. Пасивні рухи досліджуються дуже обережно, не викликаючи у хворої дитини негативних емоцій. Обмеження пасивних рухів може бути пов'язане із кістковими анкілозами, руйнуванням суглобових поверхонь, позасуглобовими причинами (ущільнення суглобової капсули, м'язова контрактура).

- визначають наявність утворень навколо суглобів: вузликів Гебердена (в області дистальних міжфалангових суглобів кисті) і Бушара (в області проксимальних міжфалангових суглобів кисті), ревматоїдних вузликів та тофусів.

Таблиця 2.2. Основні дефініції, що стосуються уражень суглобів, та їх визначення

Термін	Визначення
Припухлість	рівномірне збільшення об'єму суглобу в результаті набряку навколосуглобових тканин та патологічному випоту в навколосуглобову сумку, відповідає першій та другій фазі запального процесу (альтернації та ексудації).
Дефігурація	нерівномірна зміна форми суглоба внаслідок запального процесу в м'яких тканинах ексудативно-проліферативного характеру – випіт у окремих заворотах суглобової сумки, бурсити, ущільнення капсули (відповідає другій та третій фазі запального процесу – ексудації та проліферації).
Деформація	неправильна форма суглоба внаслідок змін кісткового скелету – розростання кісткової тканини, підвихи, анкілози, контрактури тощо.
Порушення рухливості	виявляється у вигляді обмеженості рухів, яка буває тимчасовою та постійною.
Ранкова скутість	виявляється після тривалого відпочинку, при наявності обмеження руху та дискомфорту у суглобі без болю. Оцінюється за інтенсивністю (характеризує ступінь активності запального процесу) і тривалістю (ранкова скутість більше 1 год є одним із діагностичних критеріїв ревматоїдного артрити, при функціональних артралгіях ранкова скутість триває менше 15 хвилин).
Контрактура	зменшення об'єму руху у суглобі, яке виникає в результаті фіброзно-проліферативних змін в капсулі суглоба, в м'яких навколосуглобових тканинах. Розрізняють згинальні та розгинальні, ротаційні контрактури.
Анкілоз	відсутність рухливості в суглобі в результаті руйнування суглобового хряща, оголення субхондрального шару кістки, що провокує зменшення рухливості. Тривала відсутність рухливості сприяє формуванню суглоба із відсутністю суглобової щілини, появою кісткового анкілозу.
Суглобові шуми	скрипіння, хрускіт, тріск та інші звукові феномени, пов'язані із розростанням синовіальних ворсин, відкладанням фібрину, розростанням остеофітів, руйнуванням хряща. Патологічні суглобові шуми супроводжуються больовими відчуттями. Інколи у дітей спостерігаються суглобові шуми, які не супроводжуються больовим відчуттям, виникають

Термін	Визначення
	при найменшому русі, не поєднуються із явищами артриту. Вони найчастіше спостерігаються у підлітків, при активному рості дитини та на фоні фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини. Наявність цих шумів пов'язана із особливостями морфологічної структури синовіальної рідини та хрящової тканини. При відсутності ознак артриту суглобові шуми можна вважати функціональними.
Крепітація	звуковий феномен, що може виникати при артритах, а саме при пасивних і активних рухах суглобів, характерна для проліферативних змін синовіальної оболонки, що свідчить про тривалий запальний процес у суглобі.

Об'єктивне обстеження опорно-рухового апарату передбачає детальний огляд кожного суглоба. Стан хворого суглоба необхідно порівняти із станом симетричного здорового суглоба, в тому числі провести порівняння окружності симетричних суглобів, що вимірюється за допомогою сантиметрової стрічки.

Суглобовий синдром оцінюють методом вивчення болювого, суглобового, запального індексу Річі в балах (Таб. 2.3.).

Таблиця 2.3. Методика оцінки суглобового синдрому за індексом Річі

Болювий індекс	підраховують оцінюючи активні та пасивні рухи суглобів	1 - незначний біль, 2 - помірний біль, в результаті чого рухи обмежені, 3 - сильний біль, рухи різко обмежені, або неможливі.
Суглобовий індекс	визначається методом пальпації	0 - суглоб не чутливий, 1 - слабкий біль, 2 - помірний біль, хворий морщиться, 3 - різкий біль, хворий відсмикує суглоб.
Запальний індекс	визначається методом огляду та пальпації	0 - ексудації немає, 1 - ексудація незначна, 2 - ексудація помірна, 3 - ексудація значна

Обстеження м'язової системи складається з оцінки скарг, даних анамнезу хвороби, життя, огляду, пальпації та перкусії.

Найбільш типові **скарги**: біль у м'язах (міалгія), обмеження рухів, слабкість м'язів (міастенія).

При зборі даних **анамнезу** звертають увагу на час появи ознак ураження м'язів, зв'язок з іншими клінічними проявами та сімейно-спадковий зв'язок.

При **огляді** визначають: ступінь розвитку, тонус м'язів, наявність спастичних чи паралітичних явищ, судомних скорочень, вроджених аномалій розвитку.

Розрізняють три ступені розвитку м'язів: слабкий, середній і задовільний.

1. Слабкий – у стані спокою м'язи тулуба та кінцівок окреслені недостатньо, при напруженні їхній об'єм змінюється незначно, нижня частина живота звисає, а нижні кути лопаток відстають від грудної клітки.

2. Середній – у стані спокою м'язи тулуба окреслені помірно, м'язи кінцівок окреслені добре, при напруженні їх форма та об'єм змінюється.

3. Задовільний – у стані спокою м'язи тулуба і кінцівок розвинені добре, при напруженні визначається помітне збільшення їх рельєфу.

Атрофія – крайній ступінь слабого розвитку і недорозвинення м'язів. Розрізняють просту і дегенеративну (за наявності переродження) форму атрофії м'язів.

Гіпертрофія – потовщення та збільшення маси м'язів унаслідок збільшення м'язових волокон.

Тонус м'язів – незначне фізіологічне і постійне напруження м'язів скелету в стані спокою, яке забезпечує готовність м'язів до виконання рухів. При огляді оцінка тонузу м'язів проводиться методом обстеження пози дитини, положення кінцівок. Для здорових дітей характерний нормальний тонус м'язів (нормотонія).

Порушення тонузу м'язів:

- атонія – відсутність тонузу;
- гіпотонія – зниження тонузу;

- гіпертонія – підвищення тонусу;
- дистонія – змінений м'язовий тонус.

При пальпації м'язів визначають: тонус, силу, наявність болючості та затвердінь.

Тонус м'язів (напруження скелетної мускулатури) виявляють послідовною пальпацією різних груп м'язів. Млявість і кволість м'язів вказують на гіпотонію, а напруженість і щільність – гіпертонію.

Діагностичні симптоми м'язової гіпотонії:

- симптом «млявих плечей» – при піднятті дитини під пахви, плечі залишаються мляві і без будь-якої протидії піднімаються до вух;

- симптом «складеного ножа» – дитина може зігнутися таким чином, щоб доторкнутися грудною кліткою до нижніх кінцівок;

- «жаб'ячий живіт» – розпластаний живіт, означає гіпотонію м'язів передньої черевної стінки.

У недоношених та незрілих дітей м'язова гіпотонія є фізіологічним станом і зберігається до 1,5-2 місяців життя.

М'язовий гіпертонус. Для новонародженої дитини характерний фізіологічний м'язовий гіпертонус, «флексорна поза» за рахунок переважання тонусу «м'язів-згиначів» кінцівок. При цьому руки зігнуті в ліктьових суглобах та притиснуті до грудної клітки, ноги зігнуті в колінному та кульшовому суглобах і підтягнуті до живота. Подібний тонус м'язів зберігається у здорової дитини до 3-4 місяців життя. У віці 2-3 місяців зникає гіпертонус м'язів верхніх кінцівок, а у 4 місяці – гіпертонус м'язів нижніх кінцівок.

РОЗДІЛ 3

Гостра ревматична лихоманка та хронічна ревматична хвороба серця у дітей

Гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) – гостре імунологічно детерміноване мультисистемне запальне захворювання з переважним ураженням серцево-судинної системи, суглобів, шкіри, нервової системи та інших органів. Виникає через декілька тижнів після перенесеної інфекції верхніх дихальних шляхів, що викликана β -гемолітичним стрептококом групи А.

Хронічна ревматична хвороба серця (ХРХС) – захворювання, яке розвивається після перенесеної гострої ревматичної лихоманки та характеризується розвитком проліферативних змін клапанів серця з розвитком фіброзу, що призводить до набутих вад серця (недостатність і/або стеноз клапанів) та серцевої недостатності.

Класифікація за МКХ-10: ГРЛ клас IX шифр 100-102, ХРХС клас IX шифр 105-109).

Епідеміологія. Середня частота захворюваності на ГРЛ у дітей в світі складає приблизно 19 випадків на 100 000 дитячого населення. Захворювання розповсюджене в усіх кліматичних зонах. В США та інших розвинутих країнах світу ГРЛ зустрічається рідше (1-3 або менше випадків на 100 000 дітей). В Україні захворюваність на ГРЛ складає приблизно 3 випадки на 100 000 дітей, на ХРХС – 8 випадків на 100 000 дитячого населення. Частіше хворіють дівчатка у віці від 4 до 15 років. У дітей до 3-х років ця патологія зустрічається дуже рідко.

Етіологія розвитку ГРЛ пов'язана з наявністю інфекційних вогнищ в організмі дитини, викликаних β -гемолітичним стрептококом групи А. Частіше за все це гострі чи хронічні інфекційні процеси верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, синусит).

Другим етіологічним фактором є спадкова схильність. Ризик розвитку даного патологічного стану включає генетичні фактори і асоціацію з HLA-антигенами A11, B35, Dr2, Dr4,

Dr5, Dr7, алоантигену В-лімфоцитів. Окрім того стреси, часті простудні захворювання, низький соціальний та економічний статус, часте і тривале перебування у бомбосховищах, серед великої кількості людей сприяє поширенню стрептококової інфекції та сприйнятливості до неї, а отже, є ризиком розвитку ГРЛ.

β-гемолітичний стрептокок групи А є бактеріальною культурою, що має властивості синтезу різних факторів агресії, що здатні, як безпосередньо спричиняти ушкодження тканин, зокрема міокарда і судин, так і активувати кінінову систему, синтез аутоантитіл, сприяти деполімеризації гіалуронової кислоти. До даних ушкоджувальних факторів належать М-протеїн (пригнічує фагоцитоз, є антигеном, що перехресно реагує з міокардом), стрептолізини О і S, стрептокіназа, гіалуронідаза, дезоксирибонуклеаза В (Таб. 3.1.).

Патогенез. Основним патогенетичним механізмом розвитку ГРЛ є токсико-імунологічна теорія. ГРЛ спричинена антитілами, що виробляються проти специфічного стрептококового білка – протеїну М, який імітує кілька різних типів білків в організмі людини (феномен антигенної мімікрії). Окрім того, β-гемолітичний стрептокок групи А має властивості синтезу кардіотоксичних речовин, що руйнують лізосомальні мембрани і сполучну тканину. В цих умовах в сполучній тканині утворюється значна кількість антигенних компонентів (глікопротеїди, протеоглікани, фосфоліпіди), що запускають механізм порушення імунологічної толерантності і активують аутоімунний механізм запалення. Антигенні компоненти сполучної тканини сумісно з аутоантитілами утворюють імунні комплекси, що виділяють прозапальні цитокіни, сприяють подальшій дезорганізації сполучної тканини, посиленню процесів запалення, порушенню структур та функції тканинних базofilів. Наслідком інтенсивної дегрануляції базofilів в матрикс сполучної тканини є виділення значної кількості медіаторів запалення – гістаміну, серотоніну, брадикініну.

У відповідь на стрептококову інфекцію імунна система організму синтезує ряд антистрептококових антитіл: анти-

стрептолізин О, антистрептогіалуронідазу, антистрептокіназу, антидезоксирибонуклеазу В у високих титрах.

Крім цього, значну роль в патогенетичному механізмі розвитку ГРЛ відіграють і інші клітини гуморального та клітинного імунітету: моноцити/макрофаги, Т-, В-лімфоцити, що синтезують в значній кількості інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6,), фактор некрозу пухлину α (ФНП- α), γ -інтерферон, хемокіни та інші медіатори запалення. Аутоімунний запальний процес призводить до подальшої дезорганізації сполучної тканини, залучення в патологічний процес не тільки серцево-судинної системи але й інших органів і систем.

Таблиця 3.1. Фактори агресії β -гемолітичного стрептокока групи А та їх значення у патогенезі ГРЛ

Патогенні фактори	Роль в патогенезі
М-протеїн	Фактор вірулентності, забезпечує антифагоцитарну активність, головний чинник молекулярної мімікрії між антигенами стрептокока і господаря
Гіалуронова кислота	Утворює капсулу стрептокока, захищає від фагоцитозу, екранує М-протеїн від типоспецифічних опсонізуючих антитіл
Стрептолізин О	Зв'язує і ушкоджує мембрани лізосом, вивільняє лізосомальні ферменти, викликає запалення, має кардіотоксичну дію
Стрептолізин S	Сприяє вивільню лізосомальних протеаз
Стрептогіалуронідаза	Викликає деполіаризацію гіалуронової кислоти
Стрептокіназа	Активує плазміноген, матриксні протеїнази (колагеназу, стромелізін), кініни, полегшує інвазію стрептокока в тканини
Дегідрогеназа	Зв'язує фібронектин, бере участь в адгезії і колонізації стрептокока на фарингеальному епітелії
Енолаза	Зв'язує плазміноген на поверхні стрептокока, забезпечує бактеріальну інвазію, проникнення через тканинний бар'єр
Дезоксирибонуклеаза В	Викликає пошкодження біомембран, антигенну стимуляцію

Закінчення табл. 3.1.

Патогенні фактори	Роль в патогенезі
Протеїназа (екзотоксин В)	Перетворює β -інтерлейкін-1 в активну форму інтерлейкіну-1, активує матриксні металопротеїнази та кініни
С-5а пептидаза	Відповідальна за лізис комплементзалежного хемотаксису-С5а, гальмує хемотаксис та фагоцитоз
Стрептококові пірогенні екзотоксини	Активують Т-лімфоцити, спричиняють проліферацію лімфоцитів, макрофагів, посилену продукцію інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, ФНП- β , γ -інтерферону
Стрептококовий інгібітор комплемент опосередкованого лізису	Фактор вірулентності стрептокока та захисту від фагоцитозу

Таким чином, **основні ланки патогенезу ГРЛ** включають:

- пряме ураження міокарда та сполучної тканини факторами агресії стрептокока;
- механізм аутоімунного запалення: синтез аутоантигенів міокарда і сполучної тканини внаслідок їх безпосереднього ушкодження і молекулярної мімікрії стрептококової інфекції, індукція вироблення аутоантитіл до міокарда;
- механізм ураження судин: призводить до гіпоксії, ішемії, фіброзу міокарда, ймовірні васкуліти, що можуть супроводжуватися тромбозом.

Складний, багатоступінчастий запальний процес, що розвивається при ГРЛ характеризується такими **типами імунної реакції**:

1. Алергічна реакція негайного типу, яка супроводжується утворенням антистрептококових антитіл у відповідь на стрептококову інфекцію. Це призводить до формування циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що фіксуються на стінках судин і викликають ураження сполучної тканини серця, нирок, суглобів і шкіри.

2. Імунокомплексна та аутоалергічна реакції, зумовлені впливом М-протеїну, який має спорідненість з тканинами сер-

ця. Це призводить до ушкодження серцевих оболонок і викликає їх хронічне запальне ураження.

3. Алергічна реакція сповільненого типу, що призводить до утворення клону сенсibiliзованих лімфоцитів. Це викликає посилений синтез і фіксацію антитіл до ендоміокарду, що ушкоджує оболонки серця.

Патоморфологічні особливості. При ГРЛ розвиваються ревматичний ендокардит та дифузний вальвуліт. У 40-60% випадків зміни виникають у стулках мітрального клапана. Спільне ураження мітрального та аортального клапанів виявляється у 40% випадків, ізольоване ураження аортального клапана – 15-20%, аортальний та трикуспідальний клапани уражаються у 2-3% випадків.

У клапанному, хордальному та пристінному ендокарді визначаються мукоїдне набухання та фібриноїдні зміни з переважною лімфоплазмодитарною інфільтрацією та наявністю сегментоядерних лейкоцитів. Навколо вогнищ фібриноїдного некрозу формуються специфічні ревматичні гранульоми, ревматичні вузлики. В ендокарді вони зустрічаються рідко. Ендокард набряковий, непрозорий; хордальні нитки коротшають, ендокард клапанів стає нееластичним. Все це призводить до розвитку склерозу та формування набутих вад серця.

За вільним краєм ендокарда клапанів можуть відзначатися нашарування фібрину (гострий бородавчастий ендокардит). При хронічному рецидивному перебігу формується виражений склероз ендокарда з деформацією хордальних ниток та стулок клапанів, внаслідок чого також формується вада серця.

Міокардит зустрічається у всіх відділах серця, але частіше - у верхніх відділах передньої та задньої стінки лівого шлуночка, а також у верхній частині міжшлуночкової перегородки.

При міокардиті в міжм'язовій сполучній тканині досить часто формуються вузлики Ашоффа-Талалаєва (ревматична гранульома), що характеризуються пошкодженням колагенових волокон у вигляді мукоїдного набухання і фібриноїдного некрозу. Подібні зміни спостерігаються і в судинах мікроциркуляторного русла. При хронічно рецидивуючому перебігу захворювання розвивається дифузний кардіосклероз.

При перикардиті, що спостерігається у 70% випадків ГРЛ, розвивається серозний, серозно-фібринозний або фібринозний перикардит із наступною облітерацією порожнини перикарда.

Класифікація. На даний час, в практичній діяльності лікаря-педіатра для діагностики ГРЛ використовуються діагностичні критерії Киселя – Джонса, які були доповнені Нью-Йоркською асоціацією кардіологів (New York Heart Association, NYHA) та переглянуті за новими діагностичними критеріями, рекомендаціями у 2015 році (Rheumatic fever: update on the Jones criteria according to the American Heart Association review, 2015) (Таб. 3.2.).

Таблиця 3.2. Діагностичні критерії ГРЛ із модифікованими критеріями, 2015

A.	Для всіх пацієнтів із підтвердженням попередньої стрептококової інфекції групи А (крім хореї)	
	Діагноз початкова ГРЛ	2 великих або 1 великий і 2 малих критерії
	Діагноз рецидивуюча ГРЛ	2 великих або 1 великий і 2 малих, або 3 малих критерії
Великі критерії		
B.	Пацієнти з низьким рівнем ризику	Пацієнти із середнім та високим рівнем ризику
	Кардит (клінічний та/або субклінічний)	Кардит (клінічний та/або субклінічний)
	Артрит (тільки поліартрит)	Артрит (моноартрит або поліартрит, або поліартралгії)
	Хорея	Хорея
	Еритема кільцеподібна	Еритема кільцеподібна
	Підшкірні вузлики	Підшкірні вузлики
Малі критерії		
C.	Пацієнти з низьким рівнем ризику	Пацієнти з середнім та високим рівнем ризику
	Поліартралгія	Моноартралгія
	Лихоманка ($\geq 38,5$ °C)	Лихоманка (≥ 38 °C)
	ШОЕ ≥ 60 мм/год і/або СРБ ≥ 3 мг/дДж	ШОЕ ≥ 30 мм/год та/або СРБ ≥ 3 мг/дДж

Закінчення табл. 3.2.

Збільшення інтервалу PR на ЕКГ (відповідно до віку) (якщо кардит не є основним критерієм)	Збільшення інтервалу PR на ЕКГ (відповідно до віку) (якщо кардит не є основним критерієм)
Примітка: СРБ – С-реактивний білок, значення повинно перевищувати верхню референтну норму лабораторії; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; А – пацієнти з низьким рівнем ризику – захворюваність на ГРЛ ≤ 2 на 100 тис. серед дітей шкільного віку, чи поширеність ревматичних захворювань серця у цьому віці до ≤ 1 на 1000 населення на рік; В – субклінічний кардит діагностується у випадку виявлення методом ЕХО-кардіографії вільвулиту або при наявності клапанних вегетацій; С – поліатралгію слід розглядати лише як основний прояв у популяції з середнім та високим ризиком після виключення інших причин.	

Для встановлення діагнозу ГРЛ обов'язковою є наявність лабораторних даних, які підтверджують **перенесену стрептококову інфекцію**:

- виділення β -гемолітичного стрептокока групи А із зів дитини;

- підвищення антитіл до антигену стрептокока – антистрептолізину О (АСЛО) у сироватці крові. При цьому, титри АСЛО повинні контролюватися кожні 2-3 тижня. Також доцільним є визначення рівня і інших антистрептококових антитіл – антидезоксірибонуклеази В (анти-ДНКазі В), антистрептогіалуронідази (АСГ). Діагностично значуще значення підвищення титру – в 2 рази і більше.

Також виділяють окремі випадки, коли ГРЛ має перебіг ізольованої хореї або пізнього кардиту (підтверджується клінічними, інструментальними ознаками прогресуючого вувлиту без видимих на те причин).

Діти і дорослі, які є безсимптомними носіями стрептококу групи А, не вважаються групою особливого ризику розвитку ГРЛ.

Ступінь активності ГРЛ. Характеризується наявністю клінічних проявів захворювання, даними лабораторних та інструментальних методів обстеження.

I (мінімальний) ступінь активності ГРЛ – яскраві, характерні клінічні ознаки відсутні. Можливі прояви: нестійкий

субфебрилітет, незначна артралгія, ознаки запалення синовіальної оболонки суглобів відсутні (на фоні хронічного тонзиліту дані симптоми можуть трактуватися як прояви тонзилогенної інтоксикації).

Лабораторні зміни: рівень ШОЕ до 20 мм/год, кількість лейкоцитів в нормі, СРБ (+), підвищений титр АСЛО, відсутність або незначне підвищення інших показників запального процесу (підвищення вмісту серомукоїду, фібриногену).

Особливості ревматичного кардиту при I ступені активності ГРЛ: симптоми серцевої недостатності (СН), рентгенологічні зміни з боку серця не характерні.

Електрокардіографічні зміни: подовження часу атріовентрикулярної провідності, можливі поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли, ознаки порушення процесу реполяризації шлуночків.

Ехокардіографічна картина: визначається тенденція до зниження скоротливої здатності міокарда (фракція викиду, ФВ $\leq 60\%$), можливе потовщення задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), посилення його трабекулярності, розрихлення стулок мітрального клапана (МК) (товщина стулок > 2 мм), однак клапанні вегетації відсутні, можливе пролабування однієї або обох стулок I ступеня, наявність регургітації I ступеня.

II (помірний) ступінь активності ГРЛ – наявні помірно виражені клінічні прояви ГРЛ: фебрильна лихоманка, що періодично переходить у субфебрильну, періодична артралгія, невизначений артрит (поліартрит), ексудативний компонент ураження суглобів не чіткий, помірно виражені ознаки кардиту.

Лабораторні зміни: ШОЕ 20-40 мм/год, нейтрофільний лейкоцитоз помірний ($8-10 \times 10^9/\text{л}$), СРБ (++, +++), підвищений титр АСЛО, підвищені інші показники запального процесу (серомукоїд, фібриноген).

Особливості ревматичного кардиту при II ступені активності ГРЛ: характерні прояви СН I-II ступеня, розширення розмірів серця при рентгенологічному дослідженні.

Електрокардіографічні зміни: ознаки атріовентрикулярної блокади різного ступеня (подовження інтервалу PQ), внутрішньопередсердних та внутрішньошлуночкових блокад, екстрасистолія, ознаки перевантаження ЛШ.

Ехокардіографічна картина: помірне зниження скоротливої здатності міокарду ЛШ (ФВ <50%), потовщення задньої стінки ЛШ, ознаки діастолічної дисфункції обох шлуночків I типу, розширення порожнини ЛШ, розрихлення стулок МК (товщина стулок більше 2 мм), можлива наявність невеликих клапанних вегетацій на МК, пролабування однієї або обох стулок МК I-II ступеня, наявність регургітації II ступеня.

III (максимальний) ступінь активності ГРЛ – визначаються виражені загальні та місцеві прояви ГРЛ: стійка фебрильна лихоманка, явища інтоксикації. Одночасно з підвищенням температури розвиваються явища поліартриту з сильно вираженим ексудативним компонентом. Дуже рідко у патологічний процес залучається лише один суглоб. Переважно уражаються симетричні середні та великі суглоби – ліктьові, колінні, променево-зап'ясткові, надп'яtkово-гомількові. Характерний виражений больовий синдром летючого характеру. Також визначається припухлість навколосуглобових м'яких тканин, можливий випіт у порожнину суглоба. Шкіра над ураженим суглобом гаряча на дотик, гіперемована, пальпація болюча, рухливість знижена. При рентгенологічному дослідженні суглобів – визначається набряк навколосуглобових тканин, ознаки ураження хрящових та кісткових структур відсутні. При ультразвуковому обстеженні суглобів – визначається синовіт.

Лабораторні зміни: ШОЕ більше 40 мм/год, виражений лейкоцитоз (більше 10×10^9 /л), СРБ (+++), високий титр АСЛО, значне підвищення інших показників запального процесу (серомукоїд, фібриноген).

Особливості ревматичного кардиту при III ступені активності ГРЛ: розвивається на фоні підвищеної температури тіла. Характеризується наступними клінічними проявами: відчуття серцебиття, задишка, біль в ділянці серця, підвищена втомлюваність, млявість. При фізикальному обстеженні визначається блідість шкірних покривів, патологічне зміщення меж відносної і абсолютної серцевої тупості, тахікардія чи брадикардія, тони серця ослаблені, іноді можливе їх роздвоєння. При ураженні МК з'являється систолічний шум, що ви-

слухується на верхівці серця і характеризується помірною інтенсивністю, лабільністю, невеликою іррадіацією на початку розвитку ГРЛ. Крім цього, можуть з'явитися ознаки СН II-III ступеню, особливо при високому ступеню активності ГРЛ. Не виключається можливість розвитку полісерозиту з залученням в запальний процес різних органів і систем (перикардит, плеврит). При рентгенологічному обстеженні серця визначається збільшення кардіоторакального індексу (більше 0,5 у дітей шкільного віку, більше 0,6 у дітей грудного віку).

Електрокардіографічні зміни: аритмії, ознаки атріовентрикулярної блокади різного ступеня, які характеризуються подовженням атріовентрикулярної провідності, порушенням процесів реполяризації шлуночків. При наявності перикардиту визначається зниження вольтажу зубців, інверсія Т зубців у грудних відведеннях, елевация/депресія ST.

Ехокардіографічна картина: визначається зниження скоротної функції міокарда, з'являються ознаки гіпертрофії, розширення порожнини ЛШ, ознаки ендокардиту (клапанні вегетації різних розмірів), перикардиту (сепарація листків перикарду), пролабування однієї або обох стулок МК, гемодинамічно значущі прояви регургітації на МК, аортальному (АК), трикуспідальному клапанах, ознаки вальвуліту (Таб. 3.3.).

Таблиця 3.3. Ультразвукові (УЗ) ознаки ревматичного ендокардита (вальвуліту) мітрального та аортального клапанів

УЗ ознаки вальвуліту МК	УЗ ознаки вальвуліту АК
потовщення, розшарування країв стулок МК (товщина стулок більш 2 мм);	потовщення, пухкість стулок АК
пролапс різного ступеня передньої, задньої стулки, зменшення рухливості потовщеної задньої стулки	високочастотне тріпотіння (флатер) передньої мітральної стулки
наявність ехопозитивних додаткових рухливих утворень, поєднаних зі стулками МК (вегетацій)	наявність ехопозитивних додаткових рухливих утворень, поєднаних зі стулками АК (вегетацій)
мітральна регургітація	аортальна регургітація

Клінічна картина. Існують певні вікові особливості дебюту ГРЛ у дітей. Зокрема, у дітей дошкільного та молодшого

шкільного віку ГРЛ починається з підвищення температури тіла до фебрильних цифр, симетричного «мігруючого» болю в суглобах, що супроводжується набряком і відповідними функціональними порушеннями у великих суглобах. В деяких випадках дебют захворювання починається з ураження нервової системи.

У підлітків дебют захворювання характеризується субфебрильною лихоманкою, арталгіями, мінімальними функціональними порушеннями з боку уражених суглобів, помірно вираженими проявами кардиту. Зазвичай захворювання починається через 2-3 тижні після перенесеної ангіни.

Артрит. Характерний оліго- або моноартрит із запальним, часто симетричним ураженням великих або середніх суглобів (колінні, гомілковоступневі, променево-зап'ясткові), із швидким зворотнім перебігом. Визначається больовий синдром, незначна припухлість навколосуглобової ділянки на тлі підвищення температури тіла. Ураження суглобів часто супроводжується розвитком кардиту.

Первинний ревматичний кардит. Дебют кардиту може бути безсимптомним. Загалом, скарги неспецифічні – швидка втомлюваність, лихоманка, інколи турбують неприємні відчуття в ділянці серця. При фізикальному обстеженні перкуторно визначається розширення меж відносної серцевої тупості, аускультативно - ослаблення серцевих тонів, порушення ритму (тахікардія, брадикардія, екстрасистоля), систолічний шум різної локалізації, інтенсивності, тембру.

Ураження нервової системи при ГРЛ характеризується розвитком **малої хореї**. Клінічні прояви ураження нервової системи розвиваються поступово і включають появу гіперкінезів (можуть бути раптовими, нестриманими або тривалими, послідовними), м'язової гіпотонії, судинної дистонії, психоемоційні порушення, зокрема лабільність настрою, надмірна плаксивість. Змінюється хода («танцююча»), почерк (стає нерозбірливим). Можливий розвиток геміхореї, що проявляється більш вираженим гіперкінетичним синдромом з одного боку. Внаслідок орального гіперкінезу з'являється дизартрія.

Даний прояв ГРЛ зустрічається частіше у дівчат, ніж у хлопців. При цьому характерною є хвилеподібність перебігу, чергування періодів покращення (гіперкінези майже зникають) і рецидивів (після перенесених гострих респіраторних вірусних інфекцій, тощо).

Клінічними особливостями малої хореї є відсутність проявів суглобового синдрому, лабораторних ознак запального процесу (рівень ШОЕ, серомукоїду, СРБ в нормі), дуже рідке залучення серцевих структур у патологічний запальний процес.

Таким чином, діагностика малої хореї включає дані клінічного обстеження, що може підтверджуватись наступними лабораторними даними: збільшення титру АСЛО, підтвердження наявності стрептококової інфекції в носоглотці.

Однак, варто відмітити, що за даними огляду літератури у більшості дітей з малою хореєю посіви на наявність β -гемолітичного стрептокока групи А в носоглотці може бути негативним, а більш ніж у 25% дітей і серологічні дані також можуть бути негативними.

Щодо інструментальної діагностики то електроенцефалографія не виявляє вогнищевої активності головного мозку, магнітно-резонансна томографія може показати сигнальні відхилення у базальних гангліях, але цей метод не є достатньо чутливим для діагностики малої хореї.

Кільцеподібна еритема. Шкірний прояв ГРЛ, що виявляється досить рідко і являє собою рожеві кільцеподібні елементи, що з'являються на внутрішній поверхні рук і ніг, животі, шиї та тулубі. Вони не сверблять, можуть зливатися, змінювати своє розташування протягом доби, зникати та знову з'являтися навіть через кілька місяців.

Ревматичні вузлики. У дітей практично не спостерігаються. Інколи вони виявляються у хворих з тривалим кардитом. Це малорухливі, безболісні вузлики діаметром 0,5-2 см, розташовані на сухожильних кінцях м'язових волокон або на кісткових виступах розгинальних поверхонь ліктьових, колінних, зап'ястково-фалангових суглобів і на щиколотках. Вузлики зникають самостійно, без місцевого лікування. Цикл

зворотного розвитку триває в середньому 1-2 місяці, без залишкових змін.

Ревматичний плеврит. Розвивається при ГРЛ з високим ступенем активності, ураженням серця, що супроводжується розвитком СН. При призначенні адекватної протизапальної терапії швидко регресує.

ХРОНІЧНА РЕВМАТИЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ (ХРХС)

Хронічна ревматична хвороба серця розвивається при наявності ознак стрептококової інфекції та підвищення показників запальної активності в крові. Характеризується розвитком набутої вади серця з СН різного ступеню. На початку захворювання може спостерігатися суглобовий синдром, що пізніше зникає.

Можливий розвиток наступних видів набутої вади серця:

1. Недостатність МК.

Аускультативно вищевказана вада серця характеризується наявністю систолічного шуму, що вислуховується на верхівці серця. Шум зазвичай добре чути у вертикальному положенні та лежачи, посилюється після фізичного навантаження, добре проводиться за межі серця, іноді на спину. При вираженій недостатності МК шум може мати жорсткий тембр. Визначається ослаблення I тону на верхівці, акцент II тону на легеневій артерії. Верхівковий поштовх посилений і зміщений донизу, ліва межа відносної серцевої тупості зміщена назовні. Показники артеріального тиску не змінюються.

Зміни на рентгенограмі: при недостатності МК визначається мітральна конфігурація серця, що проявляється збільшенням серця вліво і згладженістю серцевої талії.

Електрокардіографічні зміни: ознаки гіпертрофії лівого передсердя та ЛШ.

Ехокардіографічні зміни: збільшення порожнини лівого передсердя та ЛШ, діастолічна дисфункція ЛШ I-II типу, наявність регургітації різного ступеня над стулками МК, зокрема потовщення та розвиток фіброзних змін.

2. Мітральний стеноз.

Зазвичай розвивається при млявому, повільному або латентному перебігу ГРЛ, рідко зустрічається у дітей. Аускультативно має наступні характерні особливості: ляскаючий I тон, пресистолічний шум, мітральний щиглик. Пальпаторно визначається пресистолічне тремтіння («котяче муркотіння»). Характерний ранній розвиток ознак СН, застою у малому колі кровообігу, ціанотичний рум'янець і ціаноз слизових оболонок.

Зміни на рентгенограмі: збільшення лівого передсердя, а згодом – правих відділів серця, а також ознаки застою в малому колі кровообігу.

Електрокардіографічні зміни: ознаки гіпертрофії лівого передсердя, пізніше проявляються ознаки гіпертрофії правих відділів серця

Ехокардіографічні зміни: виявляється розширення лівого передсердя, підвищення швидкості трансмітрального кровотоку, зменшення відстані діастолічного розходження та відсутність або зменшення ознак раннього діастолічного прикриття стулок МК.

3. Недостатність АК.

Аускультативно характеризується наявністю діастолічного шуму, який починається одразу після II тону і найкраще чується вздовж грудної клітки з лівого боку. Границі відносної серцевої тупості зміщуються вліво, верхівковий поштовх стає посилений і зміщується вниз. Периферичні симптоми недостатності АК, такі як блідість, «танок каротид», пульс *celer et altus*, зниження діастолічного артеріального тиску та збільшення пульсового тиску у дітей з'являються відносно пізно.

Зміни на рентгенограмі: визначається аортальна конфігурація серця, яка характеризується розширенням тіні ЛШ і висхідного відділу аорти вліво (серце набуває форми овалу, що лежить на діафрагмі, з заокругленою верхівкою, яка відступає від діафрагми).

Електрокардіографічні зміни: ознаки гіпертрофії ЛШ.

Ехокардіографічні зміни: розширення порожнини ЛШ, регургітація над стулками АК, стулки АК можуть бути фіброзно

змінені, визначається асиметрія їх закриття. Також спостерігається високочастотне тріпотіння (флатер) передньої мітральної стулки внаслідок аортальної регургітації.

4. Стеноз устя аорти.

У дітей цей стан рідко зустрічається в ізольованому вигляді, частіше він проявляється разом із недостатністю АК. Аускультативні зміни включають грубий систолічний шум з максимумом у середині систоли у другому міжребер'ї праворуч. Шум добре проводиться до судин шиї, де іноді вислуховується краще, ніж над аортальним клапаном.

Зміни на рентгенограмі: спостерігається розширення висхідного відділу аорти і розширення тіні ЛШ вліво з його заокругленням, що обумовлено високим тиском крові крізь звужене аортальне кільце.

Електрокардіографічні зміни: ознаки гіпертрофії ЛШ з систолічним та діастолічним перевантаженням.

Ехокардіографічні зміни: визначається розширення порожнини ЛШ, підвищення швидкості трансортального кровотоку, зменшення розміру розходження фіброзно змінених стенок АК та постстенотичне розширення висхідного відділу аорти.

5. Ураження трикуспідального клапану.

Ізольоване ураження трикуспідального клапану у дітей з кардитом при ГРЛ зустрічається вкрай рідко. Проте внаслідок основного запального процесу можуть спостерігатися функціональна недостатність трикуспідального клапану і відносний стеноз через прогресуючу СН.

Зміни на рентгенограмі: розширення правого шлуночка без ознак легеневої гіпертензії.

Електрокардіографічні зміни: ознаки гіпертрофії правого шлуночка та правого передсердя.

Ехокардіографічні зміни: визначається розширення порожнини правого передсердя, підвищення швидкості трансклапанного кровотоку, наявність регургітації в праве передсердя, розширення порожнини правого шлуночка, верхньої та нижньої порожнистих вен, різке підвищення пульсації вен.

6. Ураження клапана легеневої артерії.

Запальне ураження клапана легеневої артерії у дітей на фоні ГРЛ є рідкісним явищем. Проте можливий розвиток його функціональної недостатності, що супроводжується легеневою гіпертензією, викликаною звуженням лівого передсердно-шлуночкового отвору (синдром Стіла).

Зміни на рентгенограмі: ознаки розширення стовбура легеневої артерії.

Електрокардіографічні зміни: ознаки гіпертрофії правого шлуночка.

Ехокардіографічні зміни: визначається розширення порожнини правого шлуночка, підвищення швидкості трансклапанного кровотоку та наявність регургітації в порожнину правого шлуночка.

Диференційна діагностика. Поліартрит характерний для ГРЛ потребує проведення диференційної діагностики з іншими аутоімунними та інфекційними захворюваннями, що мають в клінічній картині суглобовий синдром. Зокрема, реактивний артрит, ювенільний ідіопатичний артрит, артрит при Лайм-бореліозі.

Реактивний артрит – це складний синдром, що може виникати при різних інфекційних захворюваннях, що робить важливим визначення їхньої етіології. Найпоширенішим у дітей шкільного віку є реактивний артрит, який спричинений стрептококовою інфекцією. Цей стан відноситься до ревматичних порушень, хоча може проходити без проявів ураження серця. Лікування слід розпочинати відповідно до встановленого протоколу. Якщо дитина перенесла кілька епізодів суглобового синдрому без ознак ураження серця, діагноз ревматичного артрити ставиться під питанням. Ревматичний поліартрит найчастіше виникає на початковій стадії хвороби, супроводжується підвищенням рівня АСЛО. Відсутність цього підвищення може вказувати на реактивний артрит. Однак саме підвищення рівня АСЛО, що супроводжується артритом, не є визначальним для ревматичного процесу і може свідчити про перенесену стрептококову інфекцію. Тільки подальше обстеження та спостереження за

пацієнтом можуть визначити наявність ревматичного процесу в організмі хворого.

Якщо інша етіологія (наприклад, хламідійна, стафілококова, ієрсиніозна, сальмонельозна тощо) підтверджується, артрит вважається реактивним. У таких випадках лікування повинно враховувати етіологію та специфіку захворювання.

Ювенільний ідіопатичний артрит – ревматологічне захворювання, що супроводжується поліартритом і може призвести до деформації суглобів і порушення їх функції. Запальний процес може впливати на різні суглоби, включаючи дрібні міжфалангові суглоби, нижньощелепні і суглоби хребта. Ранкова скутість є типовим симптомом. Лабораторні показники можуть залишатися зміненими навіть при прийомі антибіотиків.

Артрит при Лайм-бореліозі. В даному випадку необхідно враховувати наявність і інших клінічних ознак Лайм-бореліозу – мігруюча еритема (на відміну від кільцеподібної еритеми при ГРЛ), що розвивається на місці укусу кліща. Розмір цього еритематозного висипу може сягати від 5 до 20 см у діаметрі. У дітей він часто може переміщатися по всьому тілу, супроводжуючись характерним свербежем та ураженням регіонарних лімфатичних вузлів.

Кардит при ГРЛ необхідно диференціювати з *кардитами неревматичної етіології і вторинними кардіоміопатіями*. В даній ситуації варто враховувати, що випадки ізольованого ревматичного міокардиту без поліартриту вкрай рідкісні.

Аускультативна картина при ураженні міокарда неревматичним кардитом має свої відмінності. При фізикальному обстеженні визначається невелике послаблення тонів, зниження амплітуди I тону, помірна тахіаритмія, можлива надшлуночкова екстрасистоля, ознаки вегетативної дисфункції та лабільних змін артеріального тиску. Рентгенологічне дослідження не показує патологічних змін, а при Ехо-КГ не визначаються ознаки ураження міокарда та клапанного апарата серця. Зазвичай такі характерні ознаки органічного ураження серця при ГРЛ, як розширення порожнин серця, зниження скоротливої функції міокарда та порушення атріовентрикулярної

провідності, дуже рідко зустрічаються при неревматичному кардиті.

Під час проведення *диференціальної діагностики малої хореї* з іншими неврологічними захворюваннями слід виключити неврозоподібні стани, гіпо- та гіперкальціємію, гіпо- та гіперглікемію, гіпертиреозидизм, вірусні та токсичні ураження центральної нервової системи, хронічну гіпоксію головного мозку та психогенетичні захворювання.

PANDAS-синдром (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with group A streptococcal infections) - це комплекс симптомів, який розвивається у дітей від 3 років до підліткового віку та характеризується певними клінічними проявами ураження нервової системи, що виникають на тлі стрептококової інфекції. Симптоми психіатричної природи, такі як нестримність, агресивність, неухважність, емоційна нестабільність, розлади уваги, рухова гіперактивність, гіперкінези, імпульсивність та проблеми зі сном, є на першому плані. Проте за адекватного застосування протистрептококової терапії спостерігається швидкий та повний регрес психоневрологічних симптомів.

Діагностика. План діагностичного обстеження дитини з ГРЛ включає великий перелік лабораторних та інструментальних методів діагностики необхідних для встановлення діагнозу, визначення ступеня активності запального процесу, тому доцільно розрізняти діагностичні методи, що можуть застосовуватися на амбулаторному і стаціонарному рівнях надання медичної допомоги (Таб. 3.3.).

Таблиця 3.4. Перелік діагностичних обстежень для пацієнтів з ГРЛ

Основні методи діагностики ГРЛ на амбулаторному рівні	Основні методи діагностики ГРЛ на стаціонарному рівні
1. Загальний аналіз крові. 2. Загальний аналіз сечі. 3. Біохімічний аналіз крові. - креатинін;	1. Біохімічний аналіз крові: - лактатдегідрогеназа, - креатинінфосфокіназа; - електроліти (калій, натрій); 2. Коагулограма (визначення АЧТЧ, ПВ, ПТІ, МНО, фібриногену);

Закінчення табл. 3.4.

Основні методи діагностики ГРЛ на амбулаторному рівні	Основні методи діагностики ГРЛ на стаціонарному рівні
<ul style="list-style-type: none"> - загальний білок; - печінкові проби (загальний і прямий білірубін, АЛТ, АСТ); - електроліти (калій, натрій); - ревмопроби (СРБ, РФ, титр АСЛО). 4. Електрокардіограма (ЕКГ); <u>За необхідності:</u> 5. рентгенографія органів грудної клітки 6. Ехокардіографія (ЕхоКГ); 7. Фіброгастроуденоскопія (ФГДС); 8. Бактеріологічне дослідження мазка із зів'язка на патологічну флору і чутливість до антибіотиків 	<ul style="list-style-type: none"> 3. Визначення антитіл до модифікованого цитрулінованого виментину (anti-MCV) у сироватці крові; 4. Визначення антинуклеарних антитіл (АНА); 5. Визначення антитіл до цитоплазми нейтрофілів (АНЦА); 6. Визначення імуноглобулінів у сироватці крові (IgG, IgM, IgA); 7. Бактеріологічне дослідження крові на стерильність; 8. Бактеріологічне дослідження мазка із зів'язка на патологічну флору і чутливість до антибіотиків; 9. Діагностична пункція суглобів із цитологічним і бактеріологічним дослідженням синовіальної рідини; 10. ФГДС; 11. Рентгенографія суглобів; 12. УЗД суглобів; 13. Холтеровське монітування ЕКГ; 14. МРТ головного мозку з контрастуванням за підозри наявності малої хорей; 15. Електроенцефалографія.

Зазвичай лікар під час клінічного обстеження визначає, які методи слід застосувати для встановлення діагнозу та контролю за лікуванням.

Лікування. Є поетапним і включає стаціонарне, амбулаторне лікування та диспансерне спостереження.

Перший етап лікування включає стаціонарний період, під час якого у гостру фазу захворювання рекомендується постільний режим. Тривалість цього періоду залежить від активності патологічного процесу та ступеня ураження серця.

При швидкому зменшенні активності ГРЛ або при невеликому ураженні серця постільний режим може тривати 2-4

тижні. У випадках виражених порушень роботи серця, ураження клапанного апарату або серйозного ступеня СН (II-III ступеня), рекомендується продовжити постільний режим до 6 тижнів або більше. Поступове розширення режиму активності здійснюється під контролем результатів інструментальних методів дослідження стану серцево-судинної системи та функціональних проб. З 2-3-го тижня починають застосовувати індивідуальні вправи фізичної реабілітації, спочатку в постільному режимі.

Дієта для пацієнтів із ГРЛ повинна включати достатню кількість повноцінних білків і вітамінів, а також підвищений рівень калію та магнію, при цьому обмежують вміст солі та вуглеводів. Їжу рекомендується споживати часто (4-5 разів на день) невеликими порціями, контролюючи об'єм випитої та виділеної рідини (сечовий баланс).

Медикаментозна терапія на даному етапі спрямована на два основні шляхи патогенезу і включає етіотропну (ерадикація інфекційного агента) та патогенетичну (вплив на імунопатологічний запальний процес) терапію:

1. Антибактеріальна терапія, з метою ерадикації β -гемолітичного стрептокока групи А:

- бензилпеніцилін в дозі 50-100 тис. ОД/кг на добу (10-14 днів);

- феноксиметилпеніцилін в дозі 40 мг/кг/добу розділено на 3 прийоми (10 днів);

- амоксицилін в дозі 0,125-0,5 г розділено на 3 прийоми (10 днів);

- амоксицилін/клавуланат в дозі 1,875 г розділено на 3 прийоми (10 днів).

За умови непереносимості антибіотиків пеніцилінового ряду показано призначення антибіотиків з групи макролідів:

- азитроміцин в дозі 10 мг/кг 1 раз на добу, тривалість прийому до 5 днів;

- рокситроміцин в дозі 5 мг/кг на добу розділено на 2 прийоми (10 днів);

- кларитроміцин в дозі 15 мг/кг на добу розділено на 2 прийоми (10 днів).

Також допускається призначення цефалоспоринових антибіотиків:

- цефалексин в дозі 50-100 мг/кг на добу розділено на 4 прийоми (10-14 днів);
- цефуроксим в дозі 50-100 мг/кг на добу розділено на 3 прийоми (10-14 днів);
- цефтриаксон в дозі 50-100 мг/кг на добу (10 днів);
- цефтазидим в дозі 1-6 г на добу (10 днів).

Після курсу антибіотикотерапії тривалістю 10-14 днів показано призначення бензилпеніцилінових антибіотиків:

- біцилін-5 в дозі 750 000 ОД для дошкільнят та 1 500 000 ОД школярам 1 раз на 28 днів;
- бензатин бензилпеніцилін (ретарпен) в дозі 1,2-2,4 млн. ОД 1 раз на 38 днів.

2. Патогенетична терапія передбачає призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і глюкокортикостероїдів (ГКС):

- НПЗП:
 - ацетилсаліцилова кислота в дозі 60-100 мг/кг, але не більше 2 г на добу;
 - диклофенак в дозі 2-3 мг/кг на добу;
 - ібупрофен в дозі 20-40 мг/кг на добу.

- ГКС:
преднізолон/метілпреднізолон - при високому ступені активності ГРЛ в дозі 1-2 мг/кг на добу протягом 2-4 тижнів, із подальшим зниженням дози – на 2,5 мг кожні 5-7 днів до повної відміни.

3. Симптоматична терапія:

За наявності ознак СН показано призначення серцевих глікозидів та діуретиків:

- дигоксин у підтримувальній дозі 0,008-0,01 мг/кг на добу розділено на 2 прийоми;
- фуросемід в дозі 1-2 мг/кг на добу розділено на 3 прийоми з переходом на спіронолактон в дозі 2-3 мг/кг на добу розділено на 2 прийоми.

З метою корекції проявів артеріальної гіпертензії передбачається призначення інгібіторів АПФ:

- еналаприл в дозі 2,5-5-10 мг/добу розділено на 2 прийоми;
- каптоприл в дозі 0,3-0,5 мг/кг на добу розділено на 3 прийоми.

За наявності порушень ритму за показами можливе призначення антиаритмічних препаратів:

- пропранолол в дозі 0,25-0,5 мг/кг/добу на 3 прийоми;
- ателолол в дозі 50-100 мг/добу однократно.

З метою корекції метаболічних змін міокарду можливе призначення кардіометаболічних препаратів:

- L-карнітин, кардонат, агвантар, мілдронат, омега-3 тощо.

Протизапальні лікарські засоби, включаючи ГКС, проявляють незначну ефективність при млявому перебігу ГРЛ або низькій активності запального процесу. У випадках тривалого перебігу захворювання або первинного ревмокардиту з ураженням клапанного апарату рекомендується довготривала (протягом 3-12 місяців) терапія препаратами хлорохінолінового ряду, такими як далагіл (в дозі 5 мг/кг після вечері) або плаквеніл (в дозі 7-8 мг/кг після вечері).

Лікування малої хореї. В даному випадку антиревматичне лікування є неефективним. Обов'язковим є дотримання постільного режиму. У тяжких випадках призначають нетривалий курс ГКС (в дозі 0,8-1 мг/кг на добу), іноді внутрішньовенне введення імуноглобуліну (в дозі 0,4 г/кг на курс протягом 5 діб).

Комплексне лікування гіперкінезів передбачає призначення наступних препаратів:

- фенобарбітал в дозі 10-50 мг 2-3 рази на добу;
- діазепам в дозі 2,5-15 мг на добу розділено на 2-3 прийоми;
- фенібут в дозі 0,15-0,25 мг 3 рази на добу;
- комплекс вітамінів групи В.

Другий етап лікування передбачає досягнення повної ремісії ГРЛ та відновлення функціональної здатності в першу чергу серцево-судинної системи, а також інших уражених органів і систем. Дитину можна направити до кардіологічного санаторію на термін 30-45 днів для наступного лікування та адаптації до умов подальшого життя. В іншому випадку цей

період може пройти під ретельним спостереженням дитячого кардіоревматолога. Пацієнту необхідно продовжувати приймати призначену на стаціонарному етапі терапію під контролем клінічного спостереження, результатів лабораторних та інструментальних методів обстежень. Проводиться санація хронічних вогнищ інфекції, застосовується індивідуально підібране фізичне навантаження та лікувальна фізкультура, дотримання лікувально-оздоровчого режиму.

Третім етапом лікування є диспансерне спостереження в поліклініці, де проводиться профілактичне лікування з метою запобігання прогресування та рецидивів ГРЛ. Для цього використовуються препарати пеніциліну пролонгованої дії. У весняно-осінні періоди показані курси НПЗП тривалістю близько місяця. Важливо відмітити, що профілактичне введення бензатину бензилпеніциліну не гарантує захисту від розвитку інфекційного ендокардиту. Тому під час планування хірургічних втручань (дентальних, оральних, респіраторних) рекомендується призначити прийом амоксицилін у дозі 50 мг/кг одноразово за годину до маніпуляції, або ампіцилін у дозі 50 мг/кг внутрішньом'язово чи внутрішньовенно. У разі алергічної реакції на препарати пеніцилінового ряду можна використовувати кларитроміцин у дозі 15 мг/кг одноразово або азитроміцин у дозі 10 мг/кг одноразово за годину до процедури, або кліндаміцин у дозі 20 мг/кг внутрішньовенно за 30 хвилин до маніпуляції.

Хірургічне лікування. Призначається дітям із вираженими клінічними проявами СН на фоні набутої вади серця та ускладнень у вигляді застійної СН III ступеня, яка не піддається консервативному лікуванню; при легеневій гіпертензії, вираженому зниженні систолічної функції ЛШ. Об'єм оперативного втручання визначається при спільному огляді дитячого кардіоревматолога та кардіохірурга.

Прогноз. При ГРЛ та ХРХС прогноз визначається результатом ураження серця. Після першої атаки ГРЛ приблизно у 10-15% дітей формується набута вада серця, після повторних атак цей показник значно вищий. Відносно менш сприятливі дуже висока і мінімальна активність запального процесу при

ГРЛ, несприятливою ознакою також є розвиток СН під час атаки ревматизму. Вчасно призначена терапія та наступна профілактика мають велике значення для прогнозу ГРЛ. Проведення адекватного лікування впродовж перших трьох днів після діагностики ГРЛ практично виключає значні ураження серця.

Вторинна профілактика ГРЛ. Система профілактичних заходів допомагає запобігти рецидивам стрептококового запалення та прогресуванню ураження серця у дітей. Для цього використовуються пролонговані форми пеніциліну, такі як біцилін-5, який вводиться кожні 28 днів у дозі 750 тис. ОД для дошкільнят та 1 500 000 ОД для школярів, або бензатин бензилпеніцилін, який призначається кожні 2 тижні в наступних дозуваннях: дітям з масою тіла менше 25 кг – в дозі 600 тис. ОД, дітям з масою тіла більше 25 кг – в дозі 1 200 000 ОД, а підліткам – в дозі 2 400 000 ОД 1 раз на 28 днів.

Вторинна профілактика призначається дітям, які перенесли ГРЛ без ураження серця до 18 років, або які перенесли ураження серця до 25 років. У випадку набутої вади серця, вторинна профілактика застосовується довічно.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Хворим, які перенесли первинний ревмокардит без розвитку вад клапанів серця, біциліно-медикаментозна профілактика проводиться:
 - А. До 18 років
 - Б. До 25 років
 - В. Протягом 5 років
 - Г. Протягом 3 років
 - Д. Довічно
2. Серед шкірних проявів ГРЛ зустрічаються:
 - А. Анулярна еритема
 - Б. Вузлової еритеми
 - В. Петехії, екхимози
 - Г. Кореподібний висип
 - Д. Везикулярний висип

3. **Які нормальні параметри фракції викиду спостерігаються у здорових дітей шкільного віку:**
 - А. 30-40%
 - Б. 70-80%
 - В. 50-60%
 - Г. 60-70%
 - Д. 80-90%

4. **Профілактична доза бензатину бензилпеніциліну при ГРЛ у дитини віком 12 років становить:**
 - А. 750000 1 раз на 4 тижні
 - Б. 750000 1 раз на 2 тижні
 - В. 1200000 1 раз на 2 тижні
 - Г. 2400000 1 раз на 4 тижні
 - Д. 2400000 1 раз на 2 тижні

5. **Для дифузного ревматичного міокардиту не характерно:**
 - А. Блідість шкірних покривів
 - Б. Задуха
 - В. Розширення серцевої тупості більш вліво
 - Г. Послаблення I тону
 - Д. Посилення I тону

6. **Альтернативна терапія при непереносимості препаратів пеніцилінового ряду для первинної профілактики ревматичної лихоманки включає призначення:**
 - А. Цефалоспоринів
 - Б. Лінкозамідів
 - В. Рифампіцину
 - Г. Макролідів
 - Д. Фторхінолонів

7. **Електрокардіографічні зміни, які спостерігаються при тяжкому ревматичному кардиті це:**
 - А. Електрична альтернація зубців ЕКГ, вкорочення інтервалу Р-Q
 - Б. Високий вольтаж шлуночкового комплексу, укорочений інтервал Р-Q

Розділ 3. Гостра ревматична лихоманка та хронічна ревматична хвороба серця

- В. Зубець Р завжди перед комплексом QRS
Г. Відсутність зубця Р перед комплексом QRS
Д. Зниження вольтажу шлуночкового комплексу, подовження атріовентрикулярної провідності, міграція водія ритму
8. **До перших та ранніх симптомів хорей належать:**
А. Підвищення дратівливості та образливості, незграбність в руках, зміни почерку
Б. Парестезії, фокальні клонічні судоми
В. Невимушені дистальні, безладні, з різною амплітудою гіперкінези
Г. Виражена м'язова слабкість, порушення орієнтації
Д. Генералізовані тонічні судоми
9. **До основних діагностичних критеріїв гострої ревматичної лихоманки Киселя-Джонсона не належить:**
А. Кардит
Б. Вранішня скутість
В. Поліартрит
Г. Хорея
Д. Зв'язок з перенесеним стрептококовим захворюванням
10. **Глюкокортикостероїди при ревматичній лихоманці призначаються:**
А. При поліартриті
Б. При ізольованому міокардиті
В. При затуханні активності запального процесу
Г. При полісерозиті
Д. При тривалій лихоманці

ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Б	А	Г	В	Д	Г	В	А	Б	Г

РОЗДІЛ 4

Ювенільний ідіопатичний артрит

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) – збірне поняття, що об'єднує гетерогенну групу хронічних запальних захворювань суглобів невстановленої етіології, тривалістю шість і більше тижнів з початком розвитку до 16-річного віку при виключенні у дітей інших хвороб.

Класифікація за МКХ: МКХ-10: М 08.0; МКХ-11: FA24.0₀; ОРНА: 92.

Термін «ювенільний ідіопатичний артрит» запропонований Міжнародною Антираوماتичною Лігою (International League of Associations of Rheumatologists, ILAR) ще у 1997 році. Він введений замість попередніх термінів – ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) і ювенільний хронічний артрит (ЮХА), що застосовувались в минулому столітті та продовжують використовуватися в окремих країнах в повсякденній практиці педіатрів та дитячих ревматологів.

Епідеміологія. Захворюваність на ЮІА становить від 2 до 16 випадків на 100 000 дитячого населення у віці до 16 років. Частота виявлення ЮІА в різних країнах світу становить від 0,05 до 0,6 %. Розповсюдженість ЮІА в Україні становить 0,3-0,4 випадки на 1000 дитячого населення. За даними міжнародного реєстру рідкісних захворювань (ОРНА) поширеність ЮІА складає 1-5 випадків на 10 000 дитячого населення. Частіше ЮІА виявляється у дівчаток.

Етіологія ЮІА вивчена недостатньо. ЮІА є багато факторним захворюванням, яке розвивається в результаті поєднання генетичної схильності, особливостей імунної системи та впливу факторів зовнішнього середовища. Серед прововуючих факторів розвитку ЮІА провідна роль належить інфекційним чинникам (віруси краснухи, вітряної віспи, грипу, парвовірус В19, Ебштейн-Барр вірусна інфекція, мікоплазми, хламідії, патогенна кишкова мікрофлора).

Також прововуючими факторами розвитку ЮІА є ряд зовнішніх чинників – перенесені травми, переохолодження,

надмірна інсоляція, психоемоційні стреси, надмірна тривожність.

Значущість генетичних факторів у виникненні ЮІА підкріплюється статевою предрисповицією до захворювання у дівчат, збільшеною частотою ревматичних захворювань серед родичів хворих осіб та спостереженням за високою частотою ЮІА серед монозиготних близнюків. Частіше, у осіб з хворобою виявляють антигенні маркери гістосумісності HLA-B27, B35, DR4 та DR5, B1. Також, до генетичних факторів, з якими пов'язаний розвиток ЮІА відносять молекули HLA класу I і класу II, локуси генів RPTN 22, RPT N 2, CD₂₅/IL-2 RA.

Описано асоціації окремих варіантів ЮІА з певними локусами HLA молекул. Зокрема, серопозитивний поліартрит у дітей, як і у дорослих, асоціюється з HLA-DRB1*0401, ентезита-соційований артрит – з HLA-B27.

Існує велика ймовірність, що ЮІА у кожного окремого індивідуума розвивається внаслідок впливу не одного, а комплексу факторів, які включають середовищні чинники та генетичні впливи. Ці фактори пов'язані з різними аспектами виникнення та прогресування порушення механізмів імунологічної толерантності у дитини.

Патогенез. Патогенетичні механізми розвитку ЮІА засновані на активації клітинного та гуморального ланок імунітету. Після поглинання чужорідного антигену антиген-презентуючими клітинами (такими як дендритні клітини, макрофаги та інші), ці клітини презентують його (або інформацію про нього) Т-лімфоцитам, що сприяє синтезу пептидних інформаційних молекул - цитокінів. При цьому інтерлейкін-2 (ІЛ-2), який виробляється при активації Т-хелперів 1-го типу, взаємодіє зі специфічними ІЛ-2-рецепторами на різних клітинах імунної системи, що призводить до клонної експансії Т-лімфоцитів і стимулює проліферацію В-лімфоцитів, активуючи синтез імуноглобулінів плазматичними клітинами та підвищуючи активність природних кілерів та макрофагів.

Макрофаги, активовані CD4+ лімфоцитами, а також лейкоцити, фібробласти, синовіоцити, ендотеліоцити синовіальної оболонки, секретують речовини, що сприяють запаленню:

прозапальні цитокіни, метаболіти арахідонової кислоти, простагландини, лейкотрієни, тромбосани, а також оксид азоту та розчинні протеази.

Свідченням відхилень у гуморальній ланці імунної системи є присутність у хворих аутоантитіл, збільшення рівня імуноглобулінів у сироватці крові, наявність циркулюючих імунних комплексів та активація системи комплементу.

Прозапальні цитокіни (ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП, ІЛ-17, гранулоцитомакрофагальний колонієстимулюючий фактор) відіграють провідну роль у розвитку та підтримці хронічного аутоімунного запалення, деструкції хряща та кістки при ЮІА. Зокрема, ІЛ-1 та ФНП- α стимулюють проліферацію синовіоцитів і остеокластів, посилюють синтез простагландинів, колагенази і стромелізину клітинами синовіальної оболонки, хондроцитами і остеобластами, а також індують синтез інших цитокінів клітинами синовіальної оболонки, таких як ІЛ-6 і ІЛ-8. В свою чергу, ІЛ-6 та ІЛ-8 посилюють хемотаксис та індують роботу поліморфноядерних лейкоцитів, які синтезують протеолітичні ферменти, що посилюють процес резорбції хрящової і кісткової тканини.

Надходження розчинних протеаз у тканини суглобів спричиняє послідовну активацію системи комплементу, в результаті чого утворюються анафілотоксини (С4а, С3а, С5а). Ці анафілотоксини викликають індукцію та вивільнення гістаміну із гранул тучних клітин, що призводить до посилення місцевої гемодинаміки шляхом розширення судин та збільшення проникності капілярів, а також посилення фагоцитозу та хемотаксису лейкоцитів.

Під впливом тканинних протеаз відбувається активація процесів згортання крові. Утворений фібрин стимулює проліферацію фібробластів, що призводить до подальшого розвитку проліферативних явищ у суглобах.

Наступним каскадом патогенетичних подій є утворення із кініногенів кінінів, що також відбувається під дією протеаз. Кініни підвищують проникність судин, посилюють місцевий кровообіг, впливають на скорочення та/або розслаблення гладкої мускулатури, взаємодіють із системою комплемен-

ту, підвищують фагоцитарну активність нейтрофілів та стимулюють метаболізм арахідонової кислоти.

Активація циклу арахідонової кислоти відіграє важливу роль в патогенезі ЮІА. Вивільнена із фосфоліпідів клітинних мембран під дією активованої специфічними кіназами цитозольної фосфоліпази A_2 , арахідонова кислота є субстратом для утворення простагландинів, лейкотрієнів, тромбоксанів. Їх гіперпродукція викликає розширення та підвищення проникності судин, активізацію локальної гемодинаміки, ексудацію, підвищену реакцію клітин до гістаміну і брадикініну, сенсibiliзацію центрів терморегуляції гіпоталамусу до дії пірогенів, подальше збільшення синтезу і виділення прозапальних цитокинів (ІЛ-2, ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ФНП). Гіперпродукція останніх асоціюється з основними системними проявами ЮІА – лихоманкою, висипками, лімфаденопатією, схудненням, анемією.

Секреція активованими клітинами розчинних медіаторів запалення спричиняє хемотаксис та ексудацію лімфоцитів у порожнину пошкоджених суглобів. Синовіальна оболонка стає місцем інфільтрації лімфоцитами, плазматичними клітинами та макрофагами, серед яких переважають активовані Т-хелпери.

Під дією лімфоїдної інфільтрації відбувається утворення «зародкових» центрів в синовіальній оболонці суглобів. В них відбуваються всі етапи активації, проліферації та клональної селекції лімфоцитів, що призводить до утворення В-лімфоцитів, які синтезують відповідні імуноглобуліни - поліклональні аутоантитіла. Зокрема, ревматоїдний фактор (РФ), який складається з аутоантитіл класів IgM, IgG, IgA, спрямованих на Fc-фрагмент IgG і визначається у сироватці крові у 7-14% пацієнтів з ЮІА, зазвичай при поліартрикулярному варіанті захворювання, а в суглобовій рідині — у 60-70%.

Серед антиядерних антитіл (АНА) переважають антигістонові, які зустрічаються у 75% випадків ЮІА. Антитіла до цитрулінового пептиду (anti-CCP) та модифікованого цитрулінового віментину (anti-MCV), які спрямовані на структурний білок синовіальної тканини, є високоспецифічними для ревматоїдного ураження суглобів при ЮІА.

Формування аутоантитіл призводить до утворення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які осідають в уражених тканинах, що сприяє активації комплементу та повторному запуску запальних реакцій, що ускладнює, хронізує запалення.

Описані вище процеси призводять до розвитку та прогресування запальних деструктивних явищ у тканинах уражених суглобів, порушуючи їх рухомість та спричиняючи формування деформацій та анкілозів.

Факторами ризику, які підвищують імовірність тяжких уражень суглобів поряд із тривалою персистенцією синовіїту, є генетично детерміновані порушення регуляторної функції імунної системи, що призводять до активації клону автореактивних клітин, які неспроможні локалізувати запальну реакцію.

Подальший розвиток уражень інших органів і систем, по мірі прогресування ЮІА, пов'язаний із плейотропним ефектом прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення, осіданням ЦІК на клітинах та розвитком запальних процесів в ендотелії судин.

Патоморфологія. Патологічна анатомія ЮІА характеризується змінами, які виникають у тканинах суглобів та сполучній тканині інших органів. Перш за все, дезорганізація сполучної тканини спостерігається в капсулі та навколосуглобових тканинах уражених суглобів. Ці процеси включають інфільтрацію лімфоцитами та плазматичними клітинами, мукоїдний набряк, фібриноїдні зміни та подальший склероз.

Артрит розпочинається з синовіїту, який може прогресувати та стати незворотним. Запалення призводить до проліферації синовіальної оболонки, яка перетворюється на безформну грануляційну тканину – паннус. Паннус розростається над поверхнею суглобового хряща і руйнує його.

Зміни в суглобах проходять через певні стадії. Перша стадія характеризується значним припуханням суглобів, набряком та потовщенням синовіальної оболонки, яка стає повнокровоною. У суглобовій порожнині з'являється мутний випіт. У синовії можуть бути виявлені рисоподібні тіла, а поверхня

суглобових хрящів залишається відносно збереженою з невеликими тріщинами і поверхневими узурами. Мікроскопічно в стромі набряклих ворсин синовіальної оболонки спостерігаються фібриноїдні зміни, васкуліти в судинах мікроциркуляторного русла та проліферація синовіоцитів.

На другій стадії процесу посилюється руйнування хряща, виникають внутрішньосуглобові спайки та звуження суглобової порожнини. Відбувається дегенерація суглобових поверхонь кісток із розвитком дрібних кісткових дефектів (узур) та продовжується утворення паннуса. У суглобових кінцях кісток з'являється остеопороз, можливий розвиток переломів. Мікроскопічно, поряд із хронічним запаленням, розвитком грануляційної тканини і склерозом, спостерігаються свіжі фібриноїдні зміни та васкуліти.

Третя стадія характеризується розвитком фіброзно-кісткового анкілозу суглобів уражених відповідним запальним процесом. У дітей, при призначенні адекватного лікування ЮІА, ця стадія зустрічається рідко.

Одним із характерних патоморфологічних проявів ЮІА є утворення ревматоїдних вузликів у навколосуглобовій сполучній тканині та внутрішніх органах. Ці вузлики складаються з трьох шарів: центральної зони некрозу колагену та фібриноїдних змін, середньої зони епітеліоїдних клітин і зовнішньої зони грануляційної тканини, інфільтрованої лімфоцитами, плазматичними клітинами та макрофагами. Розміри та кількість вузликів може значно варіювати: від великих, щільних утворень розміром з горіх до дрібних вузликів, які видно лише під мікроскопом. Іноді вони утворюють конгломерати гранульом.

При ЮІА спостерігається дезорганізація сполучної тканини та васкуліти, що призводять до інтерстиціального склерозу у структурі внутрішніх органів. У лімфатичних вузлах та селезінці відзначається інтенсивна проліферація плазмобластів та плазматичних клітин, а в кістковому мозку – пригнічення росту червоного паростка кровотворення. Часто уражаються серозні оболонки з розвитком фібринозного перикардиту, плевриту, рідше – серцевий м'яз (ексудативно-продуктивний

міокардит, кардіосклероз), легені та печінка. Ураження нирок спостерігається у 35% дітей, що проявляється у вигляді мембранозного або мембранозно-проліферативного гломеруло-нефриту, а також амілоїдозу нирок.

Залучення судинного тракту ока (іридоцикліт) може призвести до ураження передньої камери ока з розвитком катаракти та пошкодженням рогівки, що загрожує частковою або повною втратою зору.

Класифікація. У Міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду ювенільний артрит віднесено до класу XIII – хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини, де він кодується рубрикою- M08, і включає:

M08.0. Юнацький (ювенільний) ревматоїдний артрит, (серопозитивний або серонегативний варіант).

M08.1. Юнацький (ювенільний), анкілозуючий спондиліт.

M08.2. Юнацький (ювенільний) артрит з системним початком.

M08.3. Юнацький (ювенільний) поліартрит (серонегативний).

M08.4. Пауциартикулярний юнацький (ювенільний) артрит.

M08.8. Інші ювенільні артрити.

M08.9. Юнацький артрит неуточнений.

В Україні цією класифікацією продовжують користуватися переважно для статистичного аналізу поширеності ЮІА.

Міжнародна статистична класифікація хвороб XI перегляду, затверджена Всесвітньою Асамблеєю охорони здоров'я в 2019 р.

ЮІА за цією класифікацією віднесено до рубрики XV – хвороби кістково-м'язової системи або сполучної тканини. Він кодується як:

FA 24.0. Ювенільний ідіопатичний артрит

FA 24.1. Ювенільний ідіопатичний поліартрит

FA 24.2. Ювенільний псоріатичний артрит

FA 24.3. Ювенільний ентезитасоційований артрит

FA 24.4. Ювенільний системний артрит

FA 24.Y. Інші уточнені ювенільні ідіопатичні артрити

FA 24.Z. Інші не уточнені ювенільні ідіопатичні артрити

Клінічна класифікація, що запропонована Американською колегією ревматологів (ACR, 1987) використовує термін ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) та виділяє три його варіанти:

1. Системний варіант;
2. Поліартикулярний варіант:
 - субтип з наявністю РФ;
 - субтип з відсутністю РФ;
3. Олігоартикулярний варіант:
 - субтип, що зустрічається переважно у дівчаток раннього віку з наявністю АНА і високим ризиком ураження очей;
 - субтип, що більш стосується хлопчиків середнього та старшого віку з наявністю HLA- B27
 - субтип, який спостерігається у різних вікових групах дітей з відсутністю РФ, ANA та HLA-B27.

Європейська школа ревматологів застосовує термін ювенільний хронічний артрит (ЮХА), що включає наступні види:

1. Поліартикулярний артрит, серопозитивний варіант,
2. Пауциартикулярний артрит (олігоартрит);
3. Системний артрит;
4. Ювенільний анкілозуючий спондиліт;
5. Псоріатичний артрит;
6. Артрит, асоційований з запальним ураженням кишок.

Наприкінці ХХ століття (Durban, 1997) Міжнародною Антиревматичною Лігою (ILAR) були запропоновані інші класифікаційні критерії, згідно з якими ЮРА віднесено до ідіопатичного артриту дитячого віку (ЮІА) і визначено окремі нозологічні одиниці, що входять до запропонованої класифікації (Таб. 4.1).

Таблиця 4.1. Класифікація і номенклатура ЮІА

№	Варіант ЮІА	Ознаки визначення
1	Системний артрит	артрит одного або декількох суглобів і/або попередньо задокументованою лихоманкою тривалістю понад два тижні з однією та більше ознаками: - короткотривалий, нефіксований еритематозний висип; - генералізоване збільшення лімфатичних вузлів; - гепато- і спленомегалія; - серозити.
2	Поліартрит: - позитивний РФ - негативний РФ	артрит більше 5-ти суглобів упродовж перших 6 місяців хвороби, асоційований із визначеним РФ у двох тестах упродовж 3-х місяців артрит більше 5-ти суглобів упродовж перших 6 місяців хвороби, ревматоїдний фактор не визначається
3	Олігоартрит: - персистуючий - поширений	артрит 1-4-х суглобів упродовж перших 6-ти місяців хвороби (менше 5 суглобів на момент діагностики) та артрит не більше 4-х суглобів під час всього перебігу хвороби; артрит 1-4 суглобів (менше 5 суглобів) упродовж перших 6-ти місяців хвороби, згодом артрит 5-ти і більше суглобів після 6-ти місяців хвороби
4	Ентезитасоційований артрит	артрит і ентезит і/або із двома наступними ознаками: - чутливість, болючість сакроілеальних з'єднань, і/або запальний біль у попереково-крижовому відділі хребта; - наявність HLA B27; - сімейний анамнез, який свідчить про підтвержені лікарями HLA B27-асоційовані захворювання у осіб першого і другого ступеня спорідненості; - передній увеїт, асоційований із болем, почервонінням і світлобоязню; - початок артрити у хлопців після 6-ти років
5	Псоріатичний артрит	артрит і псоріаз або артрит і наявність двох із наступних ознак: - дактиліт;

№	Варіант ЮІА	Ознаки визначення
5		- зміни нігтів (синдром «наперстка», оніхолісис); - сімейний псоріаз, підтверджений дерматологом у осіб першого ступеня спорідненості
6	Інші недиференційовані артрити	артрити неясної етіології, які персистують протягом 6 тижнів і: - цілком не відповідають критеріям жодної категорії Або - відповідають більш ніж одній із представлених категорій.

Клінічні ознаки та симптоми захворювання.

Серед клінічних характеристик ЮІА переважно визначається **суглобовий синдром**, який проявляється болем або дискомфортом, набряком, деформацією суглобів, обмеженням обсягу активних і пасивних рухів у суглобах та підвищенням локальної температури. Виражена гіперемія шкіри над ділянкою суглобів не є типовою для суглобового синдрому у дітей.

Найчастіше ЮІА уражає колінні, гомілковостумневі, променевоzap'ясткові, ліктьові суглоби, проксимальні міжфалангові суглоби II, III, IV пальців руки; рідше – p'ястково-фалангові, суглоби стоп, кульшові, суглоби шийного відділу хребта, скронево-нижнещелепні. У третини хворих розвитку артрити передують артралгії різної інтенсивності, тривалості та поширеності. Більшість хворих, у яких один суглоб втягнутий у запальний процес, відчувають дискомфорт у тих самих суглобах, де пізніше розвивається артрит.

Суглобовий синдром при ЮІА асоціюється з розвитком у хворих вторинного остеопорозу, в генезі якого провідна роль надається підвищеній продукції в організмі прозапальних цитокінів (ФНП, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-11), які здатні активувати остеокластогенез з послідуною резорбцією кісткової тканини.

В дебюті захворювання виявляють ознаки епіфізарного остеопорозу кісток уражених суглобів, в подальшому у хворих розвивається системний остеопороз, виразність якого корелює з активністю та тяжкістю захворювання і може значно по-

силюватись при прийомі ГКС, окремих базових хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів та імунодепресантів на тлі дефіциту вітаміну D та окремих мікро- і макроелементів в організмі.

Клінічно у хворих відмічають осалгії, підвищується ризик ускладнень з боку кісткової системи (порушення процесів росту, переломи кісток при незначних травмах, компресійні переломи хребців).

Больовий синдром у вигляді поліартралгій, осалгій, міалгій, може виникати періодично або носити постійний характер і підсилюватись при пальпації суглобів, активних і пасивних рухах в суглобах

При неадекватній тактиці лікуванні ЮІА та у випадку тяжкого перебігу, або наявності ЮІА, що не піддається загальноприйнятому лікуванню поліартікулярного або системного варіантів захворювання, можуть розвиватися контрактури, підвивихи суглобів, анкілози, подовження або скорочення однієї з кінцівок. Запальне пошкодження кульшових суглобів може спричинити появу так званої «качиної ходи», збільшення лордозу у поперековому відділі хребта. Залучення скронево-нижнещелепних суглобів до патологічного процесу може призвести до розвитку мікрогнатії («пташина щелепа») та обмеження рухів ротової порожнини.

Ураження м'язів спостерігається у 70-75% пацієнтів із ЮІА. У вже початковій стадії захворювання відзначаються такі характерні прояви, як міалгії, міозит з областями некрозу та атрофією м'язів. Атрофія виникає внаслідок дії прозапальних цитокінів, які спричиняють міоліз та обмеження рухів кінцівок. Існує прямий зв'язок між ступенем м'язової атрофії, активністю та тяжкістю ЮІА. Найбільш поширені м'язові гіпотрофії спостерігаються в проксимальних ділянках уражених суглобів, особливо виразно при генералізованому процесі з важким порушенням функції суглобів та м'язовими контрактурами. Міозит та міалгії частіше виявляються у системному варіанті з відстроченим суглобовим синдромом.

Екстраартикулярні прояви ЮІА включають наявність ревматоїдних вузликів, які можуть з'являтися у 5-12% дітей,

особливо при серопозитивному поліартикулярному варіанті ЮІА. Ревматоїдні вузлики локалізуються підшкірно в місцях найбільшого тиску і травматизації тканин, в ділянці ліктьових суглобів, на розгинальних поверхнях передпліч, на кистях рук, в ділянці міжфалангових суглобів, п'яткових сухожиль. Розміри вузликів близько 2-3 мм, безболісні, рухливі, еластичні. Число ревматоїдних вузликів може варіювати, збільшуватися або зменшуватися в процесі розвитку ЮІА, аж до повного їх зникнення.

Крім цього, клінічна картина ЮІА характеризується також **інтоксикаційним синдромом**, який проявляється слабкістю, вираженим нездужанням, порушенням сну, зниженням апетиту і маси тіла.

Гіпертермічний синдром поширений серед пацієнтів з ЮІА. У більшості випадків температура тіла підвищується до субфебрильних значень лише на короткий час в гострій фазі захворювання. Тривала і висока лихоманка характерна для системного варіанту ЮІА.

Офтальмологічні прояви, такі як іридоцикліт, стрічкоподібна дистрофія рогівки та катаракта, є рідкісними, але специфічними для ЮІА. Вони частіше зустрічаються у дівчаток раннього віку, які мають РФ-негативний та ANA-позитивний варіант моно- або поліартриту. Ці очні ураження можуть виникнути на будь-якій стадії захворювання, іноді навіть передуючи появі суглобових симптомів. Протікають вони зазвичай без вираженого болю, але можуть супроводжуватися підвищеною світлочутливістю. Прогноз ураження очей при ЮІА серйозний: до 50% дітей, які перенесли увеїт мають значно погіршену функцію зору (аж до інвалідизації), а у 5% хворих розвивається одно- або двобічна сліпота.

Ураження шкіри при ЮІА характеризується ознаками порушення трофіки (сухість шкіри, витончення), підшкірними крововиливами та дрібноплямистим некрозом, що виникає внаслідок васкуліту. Також властивими є долонні і підшвенні капілярити, інфаркти шкіри в ділянці нігтьових пластинок (дигітальний артеріїт), геморагічний висип на шкірі гомілок, livedo reticularis. Також характерними є вазомоторні розлади:

зниження температури тіла, ціаноз шкіри кистей і стоп (у 40-70 % дітей з ЮІА). Часто розвиваються вазомоторні кризи за типом синдрому Рейно.

Ураження шлунково-кишкового тракту найчастіше є наслідком тривалої терапії і має ятрогенний характер. Це включає гастрити, ерозії, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, кровотечі, а також синдром мальабсорбції.

Ураження нервової системи проявляється периферичною поліневропатією, яка характеризується такими симптомами: парестезії, відчуття печії в кінцівках, знижена тактильна і больова чутливість, рухові порушення. Також можливі вегетативні порушення, такі як гіпер- та гіпотермія, підвищена пітливість і трофічні розлади. У хворих на ЮІА часто розвиваються різні ендокринопатії, зокрема ураження щитовидної залози з розвитком аутоімунного тиреоїдиту.

Окрім клінічні варіанти ЮІА мають свої характерні особливості клінічного перебігу детально представлені в таблиці 4.2.

Системний варіант ЮІА. Дебют захворювання супроводжується лихоманкою тривалістю мінімум 2 тижнів в поєднанні з двома та більше нижче перерахованими ознаками:

- еритроматозні швидкоплинні висипання на шкірі;
- генералізована лімфаденопатія;
- серозити;
- епатоমেгалія та/або спленомегалія.

Системний ЮІА може мати гострий чи підгострий перебіг з олігоартритом, поліартритом або з відтермінованим суглобовим синдромом.

У випадку ЮІА з поліартритом, спочатку розвивається поліартикулярний або генералізований суглобовий синдром, який включає ураження шийного відділу хребта та великих суглобів, таких як колінні, кульшові та гомілково-ступневі. Спостерігаються переважно проліферативно-ексудативні зміни в тканинах суглобів, швидке прогресування суглобового синдрому і формування стійких деформацій, контрактур та аміотрофії. У деяких випадках може розвинутися коксит з послідовним асептичним некрозом стегнових кісток.

Таблиця 4.2. Особливості трьох основних підтипів ЮІА

	Системний ЮІА	Олігоартикулярний ЮІА	Поліартикулярний ЮІА
Відсоток пацієнтів з ЮІА	від 10 до 15	50	30 до 40
Стать	Ж=Ч	Ж>Ч	Ж>Ч
Вік	<17 років	Пік 2-3 роки, рідко >10	Пік від 2 до 5, від 10 до 14 років
Суглоби	Будь-яка кількість і будь-яке поєднання великих і малих суглобів	4 або менше великих суглобів, але рідко тазостегнових; може поширюватися на більшу кількість суглобів	Будь-який суглоб, як правило, симетричний і повинен включати більше 5 суглобів
Лихоманка, висип, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія	Так	Немає	Немає
Увеїт	Рідкісний	20%; найчастіше зустрічається у пацієнтів з позитивним ANA	від 10 до 20%; найчастіше зустрічається у пацієнтів з позитивним ANA
Лабораторні відхилення			
- Кількість лейкоцитів	Підвищена з переважанням нейтрофілів	нормальна	нормальна
- Гемоглобін	Зазвичай низький	нормальний	нормальний
- ШОЕ	Дуже підвищена, якщо немає MAS (парадоксальним чином падає через споживання фі-бриногену)	Зазвичай не підвищена	Може бути легким або помірно підвищеним

Закінчення табл. 4.2.

-АНА	Негативний тест	Позитивний низький титр (від 1:40 до 1:80)	Позитивний низький титр (від 1:40 до 1:80), часто зустрічається, особливо у дітей молодшого віку
- Ревматоїдний фактор	Негативний	Негативний	Позитивний від 10 до 20% протягом 10 років
- феритин	Зазвичай надзвичайно підвищений (часто > 1000 нг/мл)	нормальний	Може бути злегка підвищеним
Реакція на метотрексат	Від поганої до середнього ступеня позитивної	Чудова	Чудова
Реакція на біологічні препарати	Слабка до інгібіторів TNF Відмінна на інгібітори IL-1 та IL-6	Чудово підходять інгібітори TNF та інгібіторів IL-6 Слабка до інгібіторів IL-1	Чудово підходять інгібітори TNF та інгібіторів IL-6 Слабка до інгібіторів IL-1

Примітка: Ж – жіноча стать; Ч – чоловіча стать; АНА – антинуклеарні антитіла; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; MAS – синдром активації макрофагів; TNF – фактор некрозу пухлини; ІЛ – інтерлейкін.

Відтермінований суглобовий синдром може з'явитися через кілька місяців або навіть років після початку системних проявів ЮІА. В такому випадку, дитину турбують артралгії та міалгії, особливо на фоні лихоманки.

Лихоманка у пацієнтів із системним варіантом ЮІА може бути фебрильною або гектичною, і часто супроводжується підвищеннями температури, переважно в післяобідній або вечірній час. Піки гарячки часто супроводжуються ознобом, макулопапулярним висипом та міалгіями. Після падіння температури стан хворих значно поліпшується.

Ревматоїдна екзантема характеризується наявністю плямистих, плямисто-папульозних елементів діаметром 2-5 мм, що з'являється на розгинальних поверхнях кінцівок, навколо суглобів, а також на грудній клітці та сідницях. Екзантема швидко зникає при нормалізації температури тіла, але може тривати довше у випадку відстроченого суглобового синдрому.

Системний варіант ЮІА може супроводжуватися ураженням внутрішніх органів.

Майже у половини дітей з високою активністю ЮІА відзначається розвиток дифузного кардиту з характерними клінічними проявами: акроціанозом, іноді тахікардією, рідше брадикардією, кардіомегалією, розливою пульсацією серця, приглушеністю серцевих тонів, систолічним шумом на верхівці та в точці Боткіна-Ерба. З'являються ознаки СН лівого та/або правого шлуночків (збільшення печінки, набряки). Ураження серця може мати форму міоперикардиту, рідше ендокардиту або ураження коронарних артерій.

Запальне ушкодження легень при ЮІА у вигляді пневмонії або плевропневмонії, проявляється такими симптомами, як задишка, непродуктивний, нав'язливий кашель, крепітація, дрібноміхурцеві вологі хрипи та інші катаральні ознаки в легенях (частіше справа). Через певний час може розвинутися фіброзуючий альвеоліт.

Полісерозит часто проявляється перикардитом, плевритом, рідше – перигепатитом, периспленітом, серозним перитонітом. Ураження очеревини може призводити до абдо-

мінальних болів різного характеру, характеризується малою кількістю рідини в серозних порожнинах.

Системний варіант ЮІА може супроводжуватися васкулітом, проявляючись капіляритами на долонях та підшвах, місцевими ангіоневротичними набряками (зазвичай на кистях), ціанозом проксимальних частин кінцівок та мармуровістю шкіри.

Лімфаденопатія часто спостерігається при системному варіанті ЮІА. Збільшення лімфатичних вузлів, як правило, симетричне, вони рухливі, безболісні, не спаяні з навколишніми тканинами, мають м'яко- або щільноеластичну консистенцію.

У більшості випадків пальпаторно встановлюється збільшення розмірів печінки, рідше – селезінки, які зазвичай при пальпації безболісні, з гострим краєм і щільноеластичною консистенцією.

При лабораторному обстеженні хворих в крові виявляють нейтрофільний лейкоцитоз, прискорення ШОЕ, підвищення концентрації СРБ, гіпертромбоцитоз, анемію; в сироватці крові високий рівень прозапальних цитокінів та матричних металопротеаз (ММР-3).

Для домінантної групи хворих на системний ЮІА з переважним підвищенням рівня ІІ-6 в сироватці крові характерними є наявність стійкої гіпертермії, тяжкого прогресуючого ураження суглобів, підвищення рівня матричних металопротеаз в крові, прогресування остеопорозу та відставання в рості.

У пацієнтів з системним ЮІА та більш високим рівнем ІІ-18 (суперсімейство ІІ-1) частіше виявляється синдром поліорганного ураження та майже в 10% випадків розвивається синдром активації макрофагів (САМ). Провідна роль ІІ-18 у формуванні клінічної картини у хворих цієї домінантної групи наближує системний ЮІА до автозапальних захворювань і потребує інших підходів до лікування.

Системний ЮІА може призводити до розвитку ряду наступних ускладнень:

- Інфекційні процеси, такі як бактеріальний сепсис або генералізована вірусна інфекція;
- Серцево-легенева недостатність;

- Затримка росту, особливо помітна на ранніх стадіях захворювання у дитячому віці з поліартікулярним суглобовим синдромом;

- Амліодоз, який виникає у менше ніж 20% пацієнтів після тривалого перебігу ЮІА (протягом 7-10 років) і проявляється стійкою протеїнурією, циліндрурією, периферичними набряками та іншими симптомами;

- Синдром активації макрофагів, що є серйозним та загрозливим для життя ускладненням. Характеризується різким погіршенням стану хворого, гектичною лихоманкою, геморагічним висипом, поліорганною недостатністю та іншими ознаками (кровоточивість слизових оболонок, порушення свідомості, лімфаденопатію, гепатоспленомегалію). Лабораторні зміни включають: тромбоцитопенію, лейкопенію, зниження ШОЕ, підвищення сироваткового рівня тригліцеридів, феритину та активності трансаміназ. Ранньою доклінічною ознакою, що дозволяє запідозрити синдром активації макрофагів є підвищення вмісту фібриногену та продуктів деградації фібрину у крові, а також зниження рівня факторів згортання крові (II, VII, X). В пунктаті кісткового мозку виявляється велика кількість макрофагів, які фагоцитують гемопоетичні клітини (гемофагоцитоз).

Розвиток синдрому активації макрофагів може бути спровокований вірусними інфекціями (такими як цитомегаловірус, Епштейн-Барр вірусна інфекція, герпетична інфекція), а також лікарськими препаратами (наприклад, НПЗП, солі золота, сульфасалазин та інші). Часто синдром активації макрофагів може призвести до летальних наслідків.

Олігоартікулярний варіант ЮІА розглядається у декількох підтипах, кожен з яких характеризується власними особливостями.

Перший підтип, з раннім початком, зазвичай починається у віці 1-5 років життя дитини, переважно серед дівчаток. Цей варіант характеризується ураженням різних суглобів, таких як колінні, гомілковостопні, ліктьові, променезап'ясткові, часто ураження є асиметричним. Приблизно у 25% випадків спостерігається агресивний перебіг із деструкцією суглобів.

Також часто виникає іридоцикліт (30-50%), особливо серед хворих з позитивним результатом тесту на антинуклеарні антитіла (АНА).

Другий підтип, з пізнім початком, є менш поширеним (10-15% випадків) і частіше пов'язаний з юнацьким анкілозуючим спондилітом. Він зазвичай починається у віці 8-15 років, зустрічається переважно серед хлопчиків. У цьому випадку суглобовий синдром також асиметричний і вражає переважно нижні кінцівки (п'яtkової ділянки, суглоби стоп, кульшові суглоби) та деякі суглоби хребта (ілеосакральні зчленування, поперековий відділ хребта з наступним розвитком ентезопатій). Деструктивні зміни у суглобах можуть розвиватися швидко, особливо в кульшових суглобах, і декілька відсотків хворих також можуть мати гострий іридоцикліт.

Підтип характерний для всіх вікових груп, може з'являтися у будь-якому віці, характеризується початком після 5-6 років, частіше серед дівчаток. У цьому випадку суглобовий синдром зазвичай протікає доброякісно, з незначними ентезопатіями і без деструктивних змін у суглобах.

Ускладнення олігоартикулярного варіанту ЮІА можуть включати асиметрію росту кінцівок у довжину, розвиток увеїту (катаракту, глаукому, сліпоту) та інвалідизацію через порушення стану опорно-рухового апарату та проблеми зі зоров'ям очей.

Поліартікулярний варіант ЮІА класифікується на два підтипи залежно від наявності або відсутності РФ. Таким чином виділяють серопозитивний і серонегативний варіанти.

Серопозитивний підтип становить близько 10% випадків і зазвичай розвивається у віці 8-15 років, частіше у дівчаток (80%). Цей варіант розглядається як ранній початок ревматоїдного артриту у дорослих. Хвороба має підгострий перебіг і характеризується симетричним артритом, який вражає метакарпофалангові, проксимальні міжфалангові суглоби рук, променево-зап'ясткові, гомілково-ступневі, а також дрібні суглоби стоп.

Структурні зміни в суглобах розвиваються протягом перших 6 місяців, з формуванням анкілозів у дрібних суглобах

зап'ястя до кінця першого року хвороби. У 50% пацієнтів з часом розвивається деструктивний артрит, що призводить до швидкої втрати функцій суглобів.

Серонегативний підтип становить 20-30% випадків і розвивається у віці 1-15 років, також частіше у дівчаток. Перебіг захворювання може бути підгострим або хронічним.

Суглобовий синдром характеризується симетричним ураженням великих і дрібних суглобів, включаючи скронево-нижньощелепний суглоб і суглоби шийного відділу хребта. Перебіг артриту у більшості пацієнтів відносно доброякісний, однак у 10% розвиваються тяжкі деструктивні зміни в кульшових і скронево-нижньощелепних суглобах. Існує ризик розвитку увеїту. У деяких випадках захворювання супроводжується субфебрильною лихоманкою та збільшенням окремих груп лімфатичних вузлів.

Ускладненнями поліартрикулярного варіанту ЮІА є:

- Згинальні контрактури в суглобах;
- Тяжка інвалідизація (особливо при ранньому початку);
- Затримка росту (при ранньому початку і високій активності ЮІА).

Діагностика. Діагноз ЮІА ґрунтується на даних анамнезу і фізикального обстеження та є діагнозом виключення інших захворювань, які мають схожу клінічну картину.

При огляді артрит визначається як внутрішньосуглобовий набряк, або як обмеження рухливості суглоба у поєднанні з болем, еритемою та/або відчуття тепла у суглобі.

Синовіт характеризується синовіальною проліферацією та збільшенням об'єму суглоба, об'єм рухів часто обмежений лише в окремих випадках, як правило, суглоб утримується хворим в максимально зручному положенні.

До теперішнього часу використовують діагностичні клінічні критерії, які запропоновані АСК (1987), EULAR (1994) та ознаки визначення за класифікацією ILAR (1988).

При встановленні діагнозу обов'язково враховують:

1. Вік початку захворювання < 16 років;
2. Наявність артриту одного або ≥ 5 запалених суглобів;
3. Варіанти ЮІА, які визначились упродовж перших 6 місяців від початку хвороби;

4. ступінь активності, перебіг захворювання та ступінь функціональної недостатності у хворої дитини.

При формулюванні діагнозу ЮІА враховують:

- позитивність (або негативність) за РФ;
- клінічний перебіг;
- ступінь активності;
- анатомічні зміни суглобів (рентгенологічна стадія за Штейнброкером);
- функціональний стан пацієнта;
- наявність ускладнень ЮІА.

Приклад формулювання діагнозу: Ювенільний ідіопатичний артрит, поліартрит, серонегативний варіант, швидкопрогресуючий перебіг, активна фаза, активність II, Rö-стадія II, СФН II, остеопенія, затримка росту.

Якщо даних анамнезу та фізикального обстеження недостатньо для верифікації і встановлення розгорнутого діагнозу, проводяться додаткові дослідження.

Лабораторні дослідження включають:

- загальний аналіз крові;
- маркери запалення (ШОЕ та рівень СРБ);
- ревматоїдний фактор (РФ);
- антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (ССР) та/або антитіла до модифікованого цитрульованого віментину – (МCV);
- тест на антинуклеарні антитіла (АНА) та антифосфоліпідні антитіла;
- концентрація кріоглобулінів (особливо при вісцеритах);
- функціональні проби печінки та оцінка функції нирок за допомогою рівня креатиніну в сироватці крові;
- додаткові дослідження: загальний білок, альбумін, глобулінові фракції, фібриноген, феритин, D-димер, АСЛО, анти-ДНКаз В (антитіла до ДНК), загальний аналіз сечі;
- вміст в крові прозапальних цитокінів (ФНП, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17, ІЛ-18); Т-лімфоцитів, Т-супресорів/цитотоксиків (CD8+), Т-хелперів (CD4+) та хелперно-супресорного коефіцієнта (CD₄/CD₈);
- рівень Ig A, Ig G, Ig M, ЦІК;

- HLA-антиген.

При олігоартикулярному варіанті з раннім початком можуть виявлятися типові для ЮІА запальні зміни показників крові, але у частини хворих лабораторні значення залишаються в межах норми. У 80% хворих виявляють позитивні антинуклеарні антитіла (ANA) в сироватці крові, негативний РФ, спостерігається висока частота виявлення антигену HLA A2.

При олігоартикулярному варіанті з пізнім початком в загальному аналізі крові визначають гіпохромну анемію, нейтрофільний лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, підвищення сироваткової концентрації імуноглобулінів IgM, IgG та СРБ. Значно рідше виявляють позитивний тест на ANA в невисокому титрі; РФ негативний. Часто виявляють антиген HLA B27.

При поліартикулярному варіанті визначається гіпохромна анемія, незначний нейтрофільний лейкоцитоз (до 15×10^9 /л), ШОЕ більше 30-40 мм/год. Іноді визначають ANA в сироватці крові в невисокому титрі. Тест на РФ позитивний при серопозитивному варіанті ЮІА, негативний – при серонегативному варіанті. Саме при цьому варіанті частіше виявляють антитіла анти-CCP та анти-MCV, підвищені сироваткові концентрації IgM, IgG та СРБ. При серопозитивному варіанті ЮІА у хворих виявляється антиген HLA DR4.

При системному варіанті ЮІА часто виявляють лейкоцитоз (до 30-50 тис. лейкоцитів), нейтрофільний зсув вліво (до 25-30% паличкоядерних лейкоцитів, іноді до мієлоцитів), збільшення ШОЕ до 50-80 мм/год, гіпохромну анемію, тромбоцитоз, підвищення рівня СРБ, IgM та IgG. Можуть визначатися антитіла до ДНК та антифосфоліпідні антитіла.

Ступені активності ЮІА:

I ступінь (мінімальна активність). Характеризується легкими болями у суглобах, ранковою скутістю, яка триває до 60 хвилин, незначними ознаками запалення у суглобах, нормальною або трошки підвищеною температурою шкіри над суглобами. ШОЕ до 20 мм/год, рівень α 2-глобулінів у крові може бути збільшеним до 12%, СРБ +.

II ступінь (середня активність). Болі у суглобах присутні як при русі, так і у спокої, ранкова скутість триває до середі-

ни дня. Спостерігається помірне обмеження рухів у суглобах, помірні ознаки запалення. Температура шкіри над суглобами може бути трошки підвищеною. ШОЕ в межах 25-40 мм/год, лейкоцитоз до $10\text{-}15 \times 10^9/\text{л}$, рівень $\alpha 2$ -глобулінів може бути збільшений до 15%, СРБ ++, і можливе підвищення рівня сіалових кислот та фібриногену.

III ступінь (висока активність). Характеризується сильними болями у суглобах навіть у стані спокою, вираженими ознаками запалення (почервоніння, набряк, гіпертермія), ранкова скутість протягом усього дня, виражене обмеження активних і пасивних рухів у суглобах. Також можуть бути присутні ознаки ураження внутрішніх органів (наприклад, плеврит, перикардит, нефрит). Температура тіла фебрильна. ШОЕ перевищує 40 мм/год, лейкоцитоз більше $15\text{-}20 \times 10^9/\text{л}$, рівень $\alpha 2$ -глобулінів може перевищувати 15%, СРБ +++/++++, різко підвищений рівень фібриногену та сіалових кислот.

Ключовий етап в обстеженні пацієнта з ЮІА – *рентгенологічне обстеження суглобів*, яке дозволяє оцінити стан не лише кістково-хрящових структур, а й виявити зміни в м'яких периартикулярних тканинах – ранні та постійні рентгенологічні ознаки ЮІА. У випадку переважання ексудативних процесів спостерігається збільшення об'єму периартикулярних м'яких тканин, збільшення товщини капсули суглобу, нечіткість контурів кісток та розширення суглобової щілини. При переважанні проліферативних змін або у періоди зменшення активності захворювання спостерігається згущення м'якотканинних периартикулярних структур зі збереженням нечіткості контуру суглобової щілини. При прогресуванні захворювання можуть виникати зміни, пов'язані з деструкцією кісток, фіброзом навколосуглобових тканин (наприклад, періостеїт, внутрішньосуглобовий анкілоз, компресійні епіфізарні переломи).

Визначення стадії анатомічних змін в суглобах при ЮІА (за Штейнброккером):

I стадія – навколосуглобовий епіфізарний остеопороз;

II стадія – епіфізарний остеопороз, розволокнення хряща, звуження суглобової щілини, поодинокі ерозії (узури);

III стадія – деструкція хряща і кістки, формування множинних кістково-хрящових ерозій, підвивихи в суглобах;

IV стадія – критерії III стадії + фіброзний або кістковий анкілоз.

Значно раніше ознаки ураження суглобів виявляють при їх ультразвуковому дослідженні (УЗД), яке дає змогу визначити навіть невеликий об'єм синовіальної рідини в порожнині суглобу, зміни синовіальної оболонки, суглобового хряща, початок утворення паннусу. За допомогою доплерівського сканування можна оцінити васкуляризацію синовіальної оболонки. Також за допомогою УЗД визначаються ширина суглобових щілин, контури кісток, кісткові ерозії.

У випадках, коли постановка діагнозу є утрудненою (наприклад, для виключення наявності чужорідного тіла у порожнині суглобу, уточнення стану зв'язкового апарату, виключення остеохондропатій, травматичних ушкоджень хрящової тканини або пухлин, тощо), застосовуються і інші методи візуалізації, такі як комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) суглобів. МРТ суглобів може бути корисною для ранньої діагностики ЮІА протягом перших 3 місяців захворювання, коли рентгенологічні зміни ще не виявлені.

У випадках вираженого синовііту зазвичай проводять артроцентез та синовіальну біопсію. У пацієнтів із ЮІА спостерігається збільшення кількості лімфоцитів у синовіальній рідині. Секрет стає менш в'язким, муциновий згусток крихкий; можна виявити рогоцити, зниження рівня комплементу або його окремих компонентів (С3, С4), підвищення рівня прозапальних цитокінів та ЦІК.

Ступінь остеопорозу визначають за результатами денситометрії – метода обстеження, що передбачає визначення мінеральної щільності кісткової тканини.

Функціональний стан пацієнта оцінюють за функціональними класами Штейнброккера:

I клас: функціональна здатність суглобів і можливість до самообслуговування збережені, життєвоважливі маніпуляції виконуються без труднощів;

II клас: функціональна здатність суглобів частково втрачена, здатність до самообслуговування збережена;

III клас: функціональна здатність суглобів і здатність до самообслуговування частково втрачені;

IV клас: функціональна здатність суглобів і здатність до самообслуговування втрачені повністю, хворі потребують сторонньої допомоги.

Серед інших досліджень та процедур, які можуть бути застосовані у хворих на ЮІА – методи оцінки стану серцево-судинної системи: ЕКГ, Ехо-КГ, рентгенографія грудної клітини, перикардіоцентез та інші.

При міоперикардиті на ЕКГ виявляються ознаки переважання лівих і/або правих відділів серця, порушення коронарного кровообігу, значні прояви порушення реполяризації шлуночків та аритмії. ЕхоКГ дозволяє діагностувати дилатацію ЛШ, зниження ФВ, гіпокінезію задньої стінки ЛШ та/або міжшлуночкової перегородки, ознаки відносної недостатності мітрального та/або трикуспідального клапанів, підвищений тиск у легеневій артерії. При перикардиті спостерігається сепарація листків перикарда і наявність вільної рідини в порожнині.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини виявляє збільшення розмірів серця, переважно за рахунок лівих відділів (рідше – загальне збільшення), підвищення кардіоторакального індексу, посилення судинно-інтерстиціального малюнку та вогнищеві тіні. На ранніх стадіях фіброзуючого альвеоліту виявляють посилення і деформацію легеневого малюнку, при прогресуванні – тяжисті ущільнення та комірчасті просвітлення, що формують картину «сотових» легень.

Диференційна діагностика ЮІА проводиться з захворюваннями, які можуть починатися з суглобового синдрому (оліго- або поліартикулярні варіанти ЮІА) або з тривалим фебрилітетом і симптомами хронічної неспецифічної інтоксикації (системний варіант ЮІА).

Для верифікації діагнозу ЮІА виключаються наступні патологічні стани:

- Інфекційні та інфекційно-алергічні захворювання: ГРЛ; реактивні артрити; септичний артрит; менінгококцемія;

Лайм-бореліоз); остеомієліт (в тому числі хронічний рецидивуючий мультифокальний остеомієліт); туберкульоз; вірусні артрити; бруцельоз; ієрсиніоз.

- Спондилоартропатії: ювенільний анкілозуючий спондиліт; псоріатичний артрит; артрити при запальних захворюваннях кишечника; хвороба Рейтера.

- Патологія опорно-рухового апарату: посттравматичний артрит; гіпертрофічна остеоартропатія (синдром Марі-Бамберга); остеохондропатії; хондромаліції; хондродисплазія (множинна епіфізарна).

- Системні хвороби сполучної тканини: системний червоний вовчак (СЧВ); дерматоміозит; системна склеродермія; синдром Шегрена.

- Васкуліти: вузликівий периартеріїт; гранульоматоз Вегенера; геморагічний васкуліт; хвороба Кавасаки.

- Автозапальні захворювання: кріопіриносоційований періодичний синдром (CAPS), сімейна середземноморська лихоманка (FME), гіпер IgD – синдром (HIDS), TRAPS – синдром, синдром Макла Уельса (MWS), синдром CINCA/NOMID, синдром PFAPA (періодично лихоманка з афтозним стоматитом і лімфаденітом), синдром Маршала, сімейна холодова кропив'янка (FCU).

Діти, які страждають на різні захворювання, включаючи неоплазії (доброякісні та злоякісні пухлини кісток, хрящів, синовіальних оболонки), спадкові захворювання сполучної тканини (такі як синдром Марфана, синдром Елерса-Данлоса, гіпермобільний синдром, недиференційовані дисплазії сполучної тканини) та інші патології, такі як гіпотиреоз, гемофілія, періодична хвороба, інші онкогематологічні захворювання, можуть мати суглобовий синдром, що доцільно враховувати в процесі диференціальної діагностики (Таб. 4.3.).

Таблиця 4.3. Основні диференційно-діагностичні ознаки найбільш частих захворювань з ураженням суглобів у дітей

Захворювання	Анамнестичні та клінічні диференційні ознаки	Додаткові діагностичні методи
ГРЛ	Мігруючий, нестійкий та неструктуривний артрит, який виникає через 2–3 тижні після стрептококового фарингіту або ангіни. Можуть спостерігатися кільцеподібна еритема, абдомінальний синдром; ревмокардит; хорея.	Ознаки перенесеної стрептококової інфекції, бактеріологічне дослідження мазка з носоглотки, характерні зміни на ЕКГ та ЕхоКГ; підвищення титру специфічних антистрептококових антитіл.
Реактивний артрит (синдром Рейтера)	Виникає частіше у дітей віком від 13 років через 1,5-2 тижні після кишкової інфекції або інфекції сечостатевого органів. Типовий гострий, асиметричний артрит нижніх кінцівок. Можуть спостерігатись ірит/ кон'юнктивіт, уретрит.	Виявлення збудника інфекції за допомогою серологічних методів. Бактеріологічне дослідження випорожнень на патогенну кишкову флору. Виявлення антигенів збудника інфекції в епітелії уретри, кон'юнктиви, синовіальній рідині. Виявлення HLA-B27; відсутність АНА.
Артрити при запальних захворюваннях кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт)	Периферичний артрит з переважним ураженням великих та середніх суглобів нижніх кінцівок, спондиліт, сакроілеїт. Хронічний або рецидивний біль у животі, схуднення або відсутність адекватного набору маси тіла.	Проведення ФЕГДС, колоноскопії із біопсією, відеокапсульна ендоскопія, виявлення специфічних антитіл (ANCA, кальпротектин). Висока частота виявлення HLA-B27, відсутність АНА.

Продовження табл. 4.3.

Захворювання	Анамнестичні та клінічні диференційні ознаки	Додаткові діагностичні методи
Синдром доброякісної підвищеної рухливості суглобів	Обтяжений сімейний анамнез. Періодичний біль уночі, швидкоминучий синовіт, звичайно у віці 3–10 років. Прояви підвищеної рухливості суглобів (надмірне розгинання в метакарпофалангових, ліктьових або колінних суглобах).	Відсутність лабораторної активності запального процесу та типових рентгенологічних ознак.
Септичний артрит	Починається гостро, частіше – моноартрит. Виражена інтоксикація, фебрильна температура тіла.	Загальний аналіз крові (лейкоцитоз зі зсувом формули вліво, значне підвищення ШОЕ). Підвищення рівня прокальцитоніну. Бактеріологічне дослідження крові, синовіальної рідини. КТ, МРТ суглобів.
Геморагічний васкуліт (пурпура Шенляйна-Геноха)	Нестійкий суглобовий синдром. Геморагічна висипка, біль у животі, часто виникає після інфекції верхніх дихальних шляхів; звичайно розпочинається у середньому в 4 роки або у шкільному віці.	Коагулограма, зниження рівню тромбоцитів. Консультація гематолога
Анкілозуючий спондиліт	Частіше - у хлопчиків віком від 13 років з ураженням кульшових та колінних суглобів. Ентезопатії. Ураження хребта та сакроілеїт з'являються через декілька років. Часто - ірит з больовим синдромом.	Часто - позитивний HLA-B27. Рентгенологічне або КТ дослідження хребта та ілеосакральних зчленувань

Закінчення табл. 4.3.

Захворювання	Анамнестичні та клінічні диференційні ознаки	Додаткові діагностичні методи
Псоріатичний артрит	Асиметричний оліго- або поліартрит, ураження дистальних суглобів пальців кінцівок або крупних суглобів. Важкий деструктивний мутилюючий артрит. Псоріатична висипка, типове ураження нігтів.	Рентгенологічне дослідження кистей рук, стоп, тазу, хребта. Консультація дерматолога. Часто - позитивний HLA-B27.
Системний червоний вовчак	Частіше у дівчат-підлітків. Поліартралгії, симетричний неерозивний артрит. Висипка (еритема на обличчі), полісерозит, нефрит; ураження ЦНС.	Високі титри АНА; виявлення антитіл до двоспиральної ДНК та антифосфоліпідних антитіл, LE-клітин; анемія; панцитопенія; зниження рівня С3, С4 компонентів комплементу.
Системна склеродермія	Частіше симетрично уражаються дрібні суглоби кистей та променево-зап'ясткові суглоби, мінімальні ексудативні зміни, ущільнення навколосуглобових тканини, розвиток контрактур. Хронічний підгострий перебіг. Характерні шкірні прояви, синдром Рейно, пухмоніт, езофагіт.	Рентгенологічне дослідження кистей рук, стравоходу, легенів. Капіляроскопія. Біопсія шкіри. Позитивний Scl-70, інші специфічні антитіла.
Злоякісні захворювання (остеосаркома, рабдоміосаркома, лейкоз, лімфома)	Біль або набряк у суглобах, оссалгії, загальна симптоматика; розвивається в будь-якому віці. Хворобливий вигляд, серозити.	Зміни в клінічному аналізі крові (ураження будь-яких клітинних паростків) або «парадоксальне запалення» з нормальною кількістю тромбоцитів та підвищеною ШОЕ; зміни у показниках мієлограми, зміни на рентгенограмах, КТ, МРТ.

Лікування. Верифікація діагнозу та вибір тактики лікування здійснюється в спеціалізованих дитячих ревматологічних відділеннях. Показами до госпіталізації хворого на ЮІА є: наявність сумнівів у діагнозі; відсутність ефекту при амбулаторному лікуванні; висока активність захворювання, виражене загострення суглобового синдрому; наявність системних проявів хвороби; необхідність корекції фармакотерапії протиревматичними хворобо-модифікуючими препаратами та/або призначення генно-інженерних біологічних препаратів, внутрішньосуглобових та пероральних кортикостероїдів. Корисним є командний підхід до лікування ЮІА. Вибір терапії ґрунтується на активності процесу, тяжкості захворювання, наявності чи відсутності ознак, що вказують на поганий прогноз ЮІА.

Мета лікування:

- досягнення ремісії або мінімально-можливої активності хвороби;
 - мінімізація побічних ефектів терапії;
 - підвищення якості життя хворих з ЮІА.
- Медикаментозне лікування ЮІА включає:
- НПЗП;
 - ГКС;
 - «базисні» хворобомодифікуючі протиревматичні синтетичні засоби;
 - біологічні генно-інженерні препарати.

Застосування НПЗП і ГКС сприяє швидкому зменшенню болю і запалення в суглобах, але не запобігає прогресуванню захворювання.

НПЗП застосовують на ранніх стадіях хвороби до верифікації діагнозу. Перевагу надають диклофенаку натрію в дозі 2-3 мг/кг/добу, ібупрофену в дозі 35-40 мг/кг/добу, інгібіторам циклооксигенази-2 – німесуліді в дозі 5-10 мг/кг/добу, мелоксикаму (дітям старше 12 років) в дозі 7,5-15 мг/добу.

При високому ступені активності системної форми ЮІА від призначення НПЗП слід утриматися, оскільки вони можуть спровокувати розвиток синдрому активації макрофагів.

У випадках недостатньої ефективності НПЗП, а також при високій персистуючій активності та виражених систем-

них проявах хвороби, при специфічному ураженні очей, гострих імунних кризах застосовують ГКС локально (внутрішньосуглобово та в аплікаціях) або системно (одночасно з призначенням хворобомодифікуючих препаратів «базисної» терапії).

Стандартним препаратом для системної ГКС-терапії є преднізолон. В останні роки перевага надається метилпреднізолону, який дещо вищий за активністю, має менше побічних дій, здійснює більш тривалий ефект та здатен у більшій мірі накопичуватися у вогнищах запалення.

Лікувальні дози підбирають індивідуально із розрахунку 0,5-1,5 мг/кг на добу по преднізолону. Максимальна добова доза ГКС застосовується до стабілізації процесу (не менше 1-1,5 міс.). В подальшому добову дозу ГКС поступово знижують до підтримуючої (0,3 мг/кг), з наступною їх відміною. Різке зниження дози або раптова відміна преднізолону можуть викликати синдром відміни, який проявляється міалгіями, артралгіями, лихоманкою, нудотою, блювотою, депресією.

Одночасно з ГКС призначається базисна терапія, яка знижує потребу в НПЗП і ГКС (а відповідно і вірогідність розвитку побічних ефектів, які виникають на фоні лікування цими препаратами), дозволяє покращити якість життя і віддалені наслідки хвороби. Показами для раннього застосування (протягом перших 1-3 місяців захворювання) базисних протиревматичних хворобомодифікуючих препаратів є:

- відсутність ефекту чи недостатня ефективність терапії НПЗП при низькому ступені активності ЮІА, при збереженні артралгій, ранкової скутості, місцевих ознак активного синовіїту; прискорення ШОЕ, підвищення вмісту СРБ, прогресування рентгенологічних змін в суглобах;

- II-III ступінь активності суглобової форми ЮІА;

- дебют системного ЮІА.

До базисних препаратів відносяться: 4-амінохінолінови похідні (делагіл, плаквеніл), імунодепресанти (метотрексат, азатиоприн), сульфасалазин, лефлюномід, циклоспорин А та імунобіологічні препарати (етанерцепт, інфліксімаб, адалімуаб, тоцилізумаб тощо).

Базисну терапію слід розпочинати відразу після верифікації діагнозу. Ефективність препарату оцінюється протягом перших 3-6 місяців хвороби, при її недостатності у максимальній лікувальній дозі проводиться заміна препарату або приєднання іншого базисного препарату. Відміна препаратів можлива тільки у випадку стійкої клініко-лабораторної ремісії не менше 1-2 років. Рання відміна імунодепресантів у більшості хворих викликає загострення захворювання.

З урахуванням патогенезу ЮІА (порушення клітинного імунітету, провідна роль прозапальних цитокінів в ініціації та підтримці аутоімунного запалення в організмі, гіперпродукція «патогенних» «органоспецифічних» антитіл, які викликають деструкцію суглобів та інших тканин) при резистентності хвороби до загальноприйнятої терапії застосовують різні класи генно-інженерних біологічних препаратів (ГБП).

ГБП – це моноклональні антитіла та рекомбінантні білки, які інгібують активність прозапальних цитокінів та патологічну активацію Т і В клітин.

Біологічні препарати здатні не тільки істотно уповільнювати деструкцію суглобів, але у певної частини хворих – повністю призупиняти патологічний процес. Стратегія лікування біологічними препаратами базується на ранній діагностиці ЮІА, яка визначає можливість дуже ранньої ініціації (вікно можливостей) та ретельного контролю ефективності терапії, що спрямована на якомога швидше досягнення ремісії або мінімальної активності хвороби (лікування до досягнення мети – treat to target). До небажаних ефектів біологічної терапії належить пригнічення протиінфекційного і протипухлинного імунітету, ризик розвитку алергічних реакцій.

Для зниження частоти можливих побічних явищ до призначення ГБП обов'язково проводиться спеціальне обстеження пацієнтів на туберкульоз, наявність вірусних гепатитів, хронічних обструктивних захворювань бронхолегеневої системи, оцінюється функціональний стан серцево-судинної системи, печінки, нирок.

Доведено, що комбінована терапія ГБП та метотрексатом більш ефективна ніж монотерапія.

Лікування олігоартикулярного варіанту ЮІА.

Починають лікування з препаратів групи НПЗП. При наявності вираженого випоту в суглобах проводять внутрішньосуглобові ін'єкції ГКС: метилпреднізолону, бетаметазону, триамцинолону.

При I-II ступенях активності олігоартриту можуть бути застосовані локальні аплікації препаратів, що забезпечують протизапальну, знеболюючу дію, покращують місцевий кровообіг (мазь гідрокортизону, мазі з НПЗП, мазь гепаринова). Симптоматичне лікування з застосуванням НПЗП, внутрішньосуглобовим введенням ГКС та місцевої терапії буває достатнім для хворих на цей варіант ЮІА або є перехідним етапом до призначення базисних препаратів.

При підтипі ЮІА з раннім початком рекомендують раннє застосування метотрексату в дозі 7,5-10 мг/м² поверхні тіла/тиждень. За неефективності такої дози можливе її підвищення до 15 мг/м² поверхні тіла на тиждень або призначення адалімумабу в поєднанні з метотрексатом. Для зменшення побічних ефектів метотрексату слід призначити фолієву кислоту в дозі 5-10 мг одноразово, через 24 години після прийому метотрексату.

У випадку розвитку увеїту в якості базисного препарату доцільне застосування циклоспорину А в дозі 3,5-5 мг/кг на добу. При неефективності терапії можливе застосування циклоспорину А в комбінації з метотрексатом та/або біологічним препаратом (адалімумаб). Місцево при увеїті застосовують дексаметазон, бетаметазон (в краплях, субкон'юнктивально, ретробульбарно), а також використовують краплі з протизапальними препаратами та мідріатики (лікування увеїту проводить офтальмолог в команді з дитячим ревматологом).

При підтипі ЮІА з пізнім початком в якості базисного препарату можливе раннє призначення сульфасалазину, починаючи з дози 12,5 мг/кг/добу, з поступовим підвищенням до максимально ефективною (в середньому – 30-40 мг/кг на добу, максимальна терапевтична доза – 50 мг/кг/добу). При неефективності сульфасалазину протягом 3-6 місяців застосовують інший базисний препарат в якості монотерапії або в комбінації з імунобіологічним препаратом.

Лікування поліартриту (серопозитивного і серонегативного) при ЮІА.

Показано раннє призначення метотрексату в дозі 7,5-15 мг/м² поверхні тіла на тиждень підшкірно або внутрішньом'язово, що відповідає дозі 0,3-0,4 мг/кг/тиждень. При застосуванні середніх терапевтичних доз перевага надається оральному введенню препарату. Збільшуючи дозу до 15 мг/м², препарат використовується підшкірно, що сприяє підвищенню його біодоступності та поліпшує переносимість.

При збереженні активності або прогресуванні хвороби доцільно провести комбіновану терапію метотрексатом з лефлуномідом або монотерапію лефлуномідом (у дітей з масою тіла > 30 кг в дозі 100 мг 1 раз на добу протягом 3 днів, далі в дозі 20 мг 1 раз на добу; у дітей з масою тіла <30 кг – 50 мг на добу протягом 3 днів, потім не більше 10 мг на добу). В подальшому у випадках неефективного лікування доцільне застосування біологічних препаратів (адалімумаб, етанерцепт, тоцилізумаб).

При неефективності імуносупресивної та біологічної терапії, локального застосування ГКС можливе призначення ГКС парентерально або всередину в поєднанні з перерахованими вище методами лікування.

Лікування системного ЮІА.

При високій активності захворювання та розвитку небезпечних для життя системних проявів хвороби показано призначення пульс-терапії метилпреднізолоном в дозі 10-20 мг/кг маси тіла протягом 3 днів з наступним переходом на його пероральний прийом в дозі 1 мг/кг/добу. Можлива комбінація з парентеральним введенням метотрексату.

У разі збереження системних проявів, високих лабораторних показників активності хвороби, розвитку гемофагоцитарного синдрому до терапії може бути доданий циклоспорин-А у дозі 3,5-5,0 мг/кг на добу для прийому всередину.

При кокситі з асептичним некрозом або без нього застосовують комбіновану терапію: метотрексат в дозі 15-20 мг/м² поверхні тіла на тиждень (підшкірно або внутрішньом'язово) та/або циклоспорин-А у дозі 3,5-5,0 мг/кг на добу.

При неефективності стандартної терапії імунодепресантами і ГКС показана терапія генно-інженерними біологічними препаратами.

Використовують анти-ФНП препарати (адаліумаб, етанарцепт, інфліксімаб, голіумаб), при системному ЮІА – анти ІЛ-6 (тоцилізумаб), анти ІЛ-1 β – (анакінра, канакінумаб, рілонацепт), останнім часом – інгібітори кіназ (тофацитініб) (Таб. 4.4.).

Таблиця 4.4. Базові препарати біологічної терапії ЮІА.

Препарати	Доза
Адаліумаб – людські моноклональні анти-TNF α -антитіла	Дозування за масою тіла - 15-30 кг – 20 мг, підшкірно кожні 2 тижні. - більше 30 кг – 40 мг, підшкірно кожні 2 тижні.
Етанарцепт – штучно створена молекула білка, яка складається з 2-х рецепторів розчинного ФНП α із додаванням Fc фрагменту Ig G	0,4 мг/кг маси тіла на тиждень або 0,8 мг/кг, щотижня підшкірно максимум 50 мг/тиждень
Голіумаб – людське моноклональне антитіло до ФНП α	>40 кг – 50 мг, підшкірно кожні 4 тижні
Тоцилізумаб – рекомбінантне моноклональне антитіло до рецепторів ІЛ-6.	12 мг/кг до 30 кг маси тіла та 8 мг/кг >30 кг, 1 раз на 2 тижні внутрішньовенно при системному ЮІА та на 4 тижні у хворих з поліарткулярним ЮІА
Анакінра – рекомбінантний, модифікований людський білок, який є антагоністом рецептора інтерлейкіну-1.	1-2 мг/кг маси (не більше 100 мг), підшкірно, щоденно
Секукінумаб – людське моноклональне антитіло IgG1/к, що селективно зв'язується та нейтралізує прозапальний цитокін – інтерлейкін-17А.	Дозування за масою тіла ≥ 15 кг до ≤ 50 кг – 75 мг/доза; ≥ 50 кг – 150 мг/доза, підшкірно 0, 1, 2, 3, 4, потім 1 раз кожні 4 тижні
Тофацитініб – селективний інгібітор сімейства янус-кіназ, що має високу селективність щодо інших кіназ геному людини.	≥ 40 кг маса тіла – 5 мг 2 рази на добу

Наявність у хворого з системним ЮІА інтеркурентної інфекції є показанням до призначення антибактеріальної терапії препаратами широкого спектру дії (аміноглікозиди III і IV покоління, цефалоспорины III і IV покоління, карбапенеми та ін.) та/або застосування внутрішньовенного імуноглобуліну. Його призначають паралельно з пульс-терапією метилпреднізолоном і метотрексатом або відразу після її проведення.

Згідно з рекомендаціям PReSS (2013), лікування ЮІА базисними хворобомодифікуючими препаратами продовжують протягом не менше 2-х років після досягнення клініко-лабораторної ремісії. Біологічні препарати починають відміняти після 1-1,5 року стану неактивної хвороби. Відміна проводиться поступово, шляхом зменшення дози препаратів або збільшення інтервалів між введенням ліків.

Критерії повної ремісії ЮІА (запропоновані Американським коледжем ревматології) включають:

- відсутність запального болю в суглобах;
- відсутність ранкової скутості;
- відсутність втоми при звичайному щоденному режимі дитини;
- відсутність синовітів, прогресування ушкодження суглобів, які визначено під час послідовних рентгенологічних досліджень;
- відсутність підвищення рівня ШОЕ та СРБ.

Комплекси фізіотерапевтичних вправ спрямовані на збільшення обсягу рухів в суглобах, усунення згинальних контрактур, збереження функціональної активності суглобів, відновлення м'язової маси. Рекомендують зберігати пряму поставу при ходьбі та сидінні, спати на жорсткому матраці і тонкій подушці. Виключити психоемоційні навантаження, перебування на сонці. В періоді ремісії корисні прогулянки пішки, їзда на велосипеді, плавання.

Рекомендують адекватне віку харчування з достатнім вмістом білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, макро- та мікроелементів, вживання харчових продуктів з підвищеним вмістом кальцію та вітаміну D, продуктів, що містять омега-3 поліненасичені жирні кислоти (морепродукти, риб'ячий жир).

Хворим, які отримують ГКС доцільно обмежити споживання вуглеводів і жирів, краще застосовувати білкову дієту та продукти, що містять достатню кількість калію.

Дітям із ЮІА властивий високий ризик інфекцій, що пов'язане з порушеннями у них функціонального стану імунної системи та прийомом імуносупресивних і біологічних препаратів.

Вакцинація хворих на ЮІА регламентується Національним календарем щеплень, передбачено, що атенуйовані живі вакцини не вводять пацієнтам, які отримують високі дози базисних протиревматичних препаратів, ГКС або біологічну терапію. У разі несприятливої епідеміологічної ситуації хвору дитину рекомендовано вакцинувати до призначення імуносупресивної терапії: атенуйовані вакцини вводять за більш, ніж 4 тижні, а інактивовані за більш, ніж 2 тижні до початку лікування зазначеними препаратами.

Сучасні досягнення науково-практичної медицини зменшили потребу в хірургічному лікуванні хворих на ЮІА до конкретних показів:

- важкі деформації суглобів;
- значне обмеження рухів у суглобах;
- анкілози суглобів;
- розвиток асептичного некрозу голівок стегнових кісток (в даному аспекті розглядається питання про проведення синовектомії, остеотомії та артрорезу, заміни кульшового та колінного суглобів).

Профілактика та прогноз. Первинна профілактика ЮІА у зв'язку з тим, що етіологія хвороби невідома, не проводиться. Прогнозувати довгострокові наслідки перебігу ЮІА в ранні терміни хвороби неможливо.

Досягнення в лікуванні ЮІА за останні 20 років, особливо раннє застосування внутрішньосуглобових ГКС, метотрексату та біологічних препаратів, значно покращили прогноз для дітей з ЮІА. Майже всі діти з ЮІА ведуть активне, продуктивне життя. Проте багато пацієнтів, особливо з поліартикулярним захворюванням, можуть мати проблеми з активним захворюванням протягом дорослого віку, причому стійка ремісія досягається у меншості пацієнтів.

У дітей з системним початком захворювання, як правило, визначається або повна реакція на медикаментозну терапію, або розвивається тяжкий поліартикулярний перебіг ЮІА, що погано піддається медикаментозному лікуванню. При цьому хвороба зберігається в дорослому віці.

Більшість дітей з олігоартикулярним варіантом ЮІА демонструють остаточну ремісію, хоча у невеликої кількості дітей прогресує стійке поліартикулярне захворювання.

Розвиток увеїту майже у 10-15 % хворих може призводити до сліпоти.

Більшість летальних випадків пов'язано з розвитком амілоїдозу нирок або інфекційних ускладнень у хворих з системним варіантом ЮІА. При вторинному амілоїдозі прогноз визначається можливістю і успіхом лікування основного захворювання.

До несприятливих факторів перебігу захворювання належать позитивність за ревматоїдним фактором, поліартикулярний перебіг, тривале підвищення ШОЕ, ранній дебют (до 5 років) та жіноча стать, персистуюча активність ЮІА у перші 6-12 місяців хвороби.

Покращення віддалених наслідків можливе тільки за умов ранньої діагностики ЮІА, призначення адекватної терапії, досягнення швидкого контролю над активністю хвороби та постійного моніторингу перебігу ЮІА і забезпечення успішної медико-соціальної допомоги пацієнтам.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Для диференційної діагностики ураження колінного суглоба при ЮІА та туберкульозі найбільш інформативні:
А. Реакція Манту
Б. Рентгенологічні дані
В. Визначення імуноглобулінів
Г. Потовщення костальної плеври
Д. Лімфоаденопатія
2. Яка із діагностичних ознак ЮІА являється найбільш ранньою:

А. Артрит 1-2 суглобів протягом 6 тижнів та ранкова скутість

Б. Виявлення ревматоїдного фактору у сироватці крові

В. Артралгії

Г. Контрактура суглоба

Д. Амілоїдоз нирок

3. В розвитку системного ЮІА домінуюче значення мають:

А. Алергічні реакції

Б. Метаболічні розлади

В. Стафілококова інфекція

Г. Аутоімунний механізм розвитку запального процесу

Д. Кишкова інфекція

4. «Золотим стандартом» базисної терапії активного ЮІА є:

А. Сульфасалазин

Б. Азатиоприн

В. Метотрексат

Г. Циклоспорин А

Д. Гідроксихлорохін

5. Найбільш рання ознака ЮІА при УЗД дослідженні:

А. Наявність остеофітів

Б. Наявність збільшеної кількості ексудату в порожнині суглоба

В. Зменшення висоти суглобового хряща

Г. Латеропозиція наколінника

Д. Наявність збільшеної кількості ексудату в порожнині суглоба, гіпертрофія синовіальної оболонки

6. Селективний блокатор ЦОГ-2 (Німесулід) при ЮІА призначається з:

А. 4 річного віку

Б. 6 річного віку

В. 10 річного віку

Г. 12 річного віку

Д. 14 річного віку

7. Який метод дослідження дозволяє визначити об'єм синовіальної рідини в порожнині суглобу, зміни синовіальної оболонки, суглобового хряща при наявності болю в суглобі?
- А. Рентгенографія
 - Б. Сцитіграфія
 - В. УЗД-дослідження
 - Г. КТ суглоба
 - Д. МРТ суглоба
8. До препарату імунобіологічної дії відноситься:
- А. Діклофенак
 - Б. Адалімумаб
 - В. Циклоспорин
 - Г. Метотрексат
 - Д. Німесулід
9. Вкажіть, які лабораторні зміни не характерні для ЮІА.
- А. Лейкоцитоз
 - Б. Лейкопенія
 - В. Збільшення показників ШОЕ
 - Г. Збільшення СРБ
 - Д. Наявність позитивного HLA B27
10. При ЮІА не відмічається:
- А. Ураження дрібних суглобів
 - Б. Ранкова скутість суглобів
 - В. Тривалий перебіг артриту
 - Г. «Летучість» болі
 - Д. Деструктивні зміни в суглобах

ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Б	А	Г	В	Д	Г	В	Б	Б	Г

РОЗДІЛ 5

Системний червоний вовчак

Системний червоний вовчак (СЧВ; лат. – lupus erythematodes, англ. – systemic lupus erythematosus) – тяжке, рідкісне, хронічне, системне захворювання, що уражає сполучну тканину і характеризується гіперпродукцією аутоантитіл до різних компонентів клітинного ядра з розвитком імунозапального (аутоімунного) процесу та поліморфізмом клінічних симптомів з ураженням життєвоважливих органів і систем з дебютом до 18-річного віку.

Код за МКХ-10: М 32; **ОРНА:** 93552

Епідеміологія. Частота та поширеність СЧВ у дітей достовірно не визначені і за даними ОРНА коливається в межах 1-5:10000. В США поширеність хвороби становить 9,73 випадки на 100 тис. населення, люпус-нефриту – 3,64 випадки на 100 тис., а щорічна захворюваність - 2,2 випадки на 100 тис. дітей. В Європі частота СЧВ складає близько 1:2500, у 15% серед всіх пацієнтів вперше діагностується до 18 років. В Україні частота виявлення СЧВ серед дітей віклм від 0 до 17 років становить 0,4 випадки на 100 тис. дітей.

До настання статевого дозрівання частка хворих серед осіб чоловічої статі вища, приблизно кожен п'ятий з них – хлопчики (4:3), проте з початком підліткового періоду істотно переважають дівчатка (4:1). Найчастіше хворіють жінки дітородного віку (від 15 до 45 років), співвідношення хворих серед осіб жіночої і чоловічої статі в цій віковій категорії становить 9:1.

Етіологія. Захворювання – поліетіологічне. Головні тригери СЧВ в дитячому та підлітковому віці: генетична схильність, гормональні фактори, вплив зовнішнього середовища, інфекції.

Про *генетичну схильність* свідчать:

- висока частота розвитку СЧВ в сім'ях пацієнтів;
- високий показник конкордатності серед монозиготних близнюків порівняно з дизиготними;

Носійство HLA-DR2, HLA-DR3 підвищує ризик розвитку СЧВ в 2-3 рази, а наявність гаплотипів A11, B8, B35 в десятки разів підвищує ризик даної патології серед представників європеоїдів.

Встановлено, що СЧВ пов'язаний з генетично обумовленим дефіцитом певних компонентів комплементу (C1q, C2, C4), а також з поліморфізмом генів цитокінів (зокрема, ФНП- α і його рецепторів, рецепторів до інтерлейкіну-6), генів FcRIIA і FcRIIA.

Дані про генетичні асоціації ідентифікують регулятори деградації нуклеїнових кислот і компоненти TLR-незалежних, ендосомних TLR-залежних і інтерферон-залежних сигнальних шляхів, що визначає важливу роль інтерферону- α (IFN- α), як домінуючого медіатора, центрального елементу патогенезу та підтверджує роль вродженого імунітету в ініціації СЧВ.

З ювенільним СЧВ асоційовані окремі фактори транскрипції та регуляції, які сприяють формуванню в організмі різних за фенотипом імунокомпетентних клітин. Серед них найбільше значення мають гени інтерферонів, наростання експресії яких виявлено не лише на моноцитах, дендритних клітинах, але й на Т-цитотоксичних клітинах та природних кілерах, що прогностично асоціюється з розвитком СЧВ в дитячому віці.

Генетично обумовлені варіанти СЧВ у дітей прийнято виділяти окремо і до них належать випадки, що виникають на тлі патологій із класичним менделівським типом успадкування. це:

- інтерференопатії (мутація янус-кінази, TLR 7, TLR 9, РНК-ази нейтрофілів, ДНК-кази, STING-мутації);
- патологія системи комплементу (C1q>C4>C2);
- патологія трансдукційного сигналу лімфоцитів (вади протеїнкінази С δ).

Такі варіанти СЧВ розвиваються переважно у дітей раннього віку, частіше у хлопчиків, мають свої клінічні відмінності та серонегативні результати за АНА, анти-ds-ДНК.

Серед пацієнтів з СЧВ переважають особи жіночої статі, у дівчаток-підлітків початок захворювання часто пов'язаний з

настанням менархе, а активність захворювання підвищується під час вагітності і після пологів. Ця гендерна упередженість свідчить про важливість статевих хромосом та статевих гормонів в патогенезі хвороби, хоча пряма їх причинна роль у розвитку СЧВ не визначена. Жіночі гормони (зокрема, естроген) підвищують активність Т-хелперів, синтез антитіл та Th2-цитокінів, пригнічують продукцію ІЛ-2, збільшують експресію анти-апоптотичної молекули Bcl-2, яка сприяє виживанню автореактивних В-клітин. Зміни в рівнях статевих гормонів крові, порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарної осі можуть створити ендогенні умови у схильних осіб.

Тригерними зовнішніми чинниками, що можуть іціціювати і є факторами ризику розвитку СЧВ є інсоляція, охолодження, гострі інфекції, психічні та фізичні травми, вагітність, пологи, вакцинація, медикаментозна непереносимість окремих лікарських засобів (гідралазину, антибіотиків, сульфамілідів, вітамінів, оральні контрацептиви).

Доказова база у підтримку інфекційної теорії ініціації дебюту СЧВ недостатня. Існує теорія пускової ролі РНК-вмісних і ретровірусів (кору і короподібних, Епштейн-Барр вірусна інфекція).

Патогенез. Серед механізмів розвитку патологічного процесу при СЧВ виділяють: недостатній кліренс апоптотичних уламків, аберантне представлення власних нуклеїнових антигенів, втрата толерантності та неадекватна активація Т- і В-клітин. Зміни імунної відповіді на аутоантигени характеризуються значною кількістю порушень з залученням В-лімфоцитів, Т-лімфоцитів та клітин моноцитарного походження. Також характерною є поліклональна активація В-лімфоцитів, що призводить до збільшення синтезу антитіл, гіпергаммаглобулінемії, продукції аутоантитіл та формування ЦІК. При цьому, у хворих з СЧВ функціональна активність В-лімфоцитів характеризується порушенням імунологічної толерантності, значним синтезом антитіл, спрямованих проти молекул у власних внутрішньоклітинних компонентах (у ядрі, цитоплазмі, клітинній мембрані), а також до інших, розчинних молекул (імуноглобуліни, фактори коагуляції).

Зміни у Т-лімфоцитарній ланці імунітету пацієнтів із СЧВ проявляються зростанням кількості активованих клітин у периферичній крові. Також Т-лімфоцити здійснюють індукцію роботи В-лімфоцитів, обумовлюючи збільшений синтез антитіл. CD4⁺ Т-клітини при СЧВ характеризуються аберантним синтезом цитокінів, а саме глибоким дефектом у виробництві ІЛ-2, підвищеною продукцією ІЛ-17, ІЛ-6, ВLуS, ІФН типу І, TNF- α і ІЛ-18.

Загальноприйнятою аномалією при СЧВ визначена гіпокомplementемія (дефіцит комплементу) (Рис. 5.1), яка пов'язана з успадкованими дефектами у багатьох компонентах комплементу класичних шляхів (C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4A і C4B), білки котрих полегшують кліренс імунних комплексів, пошкоджують тканини і регулюють синтез запальних цитокінів.

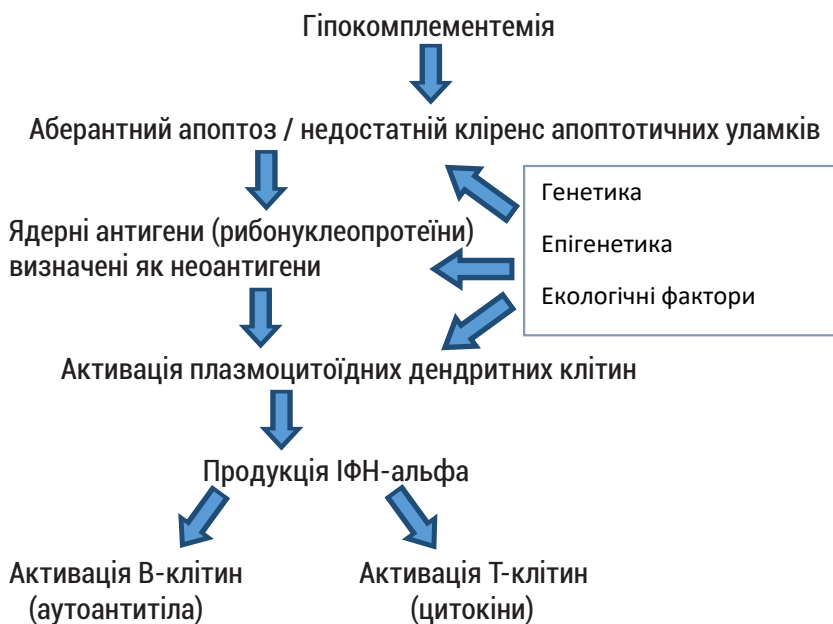


Рисунок 5.1. Роль гіпокомplementемії та аберантного апоптозу в патогенезі СЧВ.

Патоморфологія. Патологічні ураження при СЧВ мають переважно запальний та судинний характер: аномалії кровоносних судин, такі як оклюзивна васкулопатія, васкуліт та відкладання ЦІК. Найбільш специфічні патогістологічні зміни при СЧВ виникають у нирках і проявляються проліферацією мезангіальних клітин, запальними аномаліями базальної мембрани, нагромадженням ЦІК, до складу яких входять імуноглобуліни та компоненти комплекменту. Морфологічний субстрат характеризується пошкодженням сполучної тканини, її клітинних елементів і міжклітинних структур з розвитком імунокомплексного запалення (мукоїдне набухання, фібриноїдні та проліферативно-склеротичні процеси), генералізованим ураженням судин мікроциркуляторного русла (продуктивний і продуктивно-деструктивний васкуліт), а також м'язів, суглобів, кісток, сухожиль, серця, легенів, нирок, центральної нервової системи (ЦНС) тощо.

Класифікація СЧВ.

I. За початком хвороби, характером перебігу та ступенем прогресування:

- гострий перебіг: характерний швидкий розвиток (за 3-6 місяців), поліорганного ураження із залученням у патологічний процес системи крові, легень, серця, нирок, ЦНС; властива висока імунологічна активність;

- підгострий перебіг: характерний хвилеподібний перебіг, чергування періодів загострення і ремісії, поліорганне ураження розвивається протягом 2-3 років; неспецифічні ураження шкіри і суглобів характерні для дебюту;

- первинно-хронічний перебіг: характерний один або декілька тривалих проявів хвороби (дискоїдне ураження шкіри, артрит, гематологічні порушення, феномен Рейно, епілептиформні напади, синдром Шегрена); поліорганне ураження розвивається на 5-10-му році захворювання.

II. За ступенем активності:

- висока активність (III ступінь): висока лихоманка, виражені патологічні зміни з боку внутрішніх органів (нефрит з нефротичним синдромом, ендоміокардит, екссудативний перикардит та/або плеврит), ШОЕ більше 45 мм/год; ANA і

антитіла до 2-х спіральної (нативної) ДНК у високих титрах.

Для даного ступеня активності характерно розвиток «вовчакового кризу»: раптова функціональна недостатність певного органа чи системи на фоні надзвичайно високої активності СЧВ.

- помірна активність (II ступінь): лихоманка субфебрильна, поліартралгії/поліартрит, дерматит, нефрит без нефротичного синдрому і порушення функції нирок, можливі серозити, ШОЕ 25-45 мм/год, ANA, антитіла до 2-х спіральної (нативної) ДНК, рівень ЦІК в помірних титрах.

- мінімальна активність (I ступінь): загальний стан зазвичай не порушений, лабораторні зміни не значні, прояви ураження внутрішніх органів визначаються тільки при комплексному інструментальному обстеженні, відзначаються неясні прояви шкірного і суглобового синдромів.

- відсутність клініко-лабораторної активності (0).

III. За фазою запального процесу:

- активна;

- ремісія.

За характером клініко-морфологічних уражень в діагностиці СЧВ відзначають: симптом «метелика», дискоїдний вовчак, поліартрит, плеврит, перикардит, міокардит, нефрит, менінгоенцефаліт, полірадикулоневрит, полінейропатія.

Інші форми вовчака: неонатальний, шкірний і медикаментозний. Неонатальний червоний вовчак (НЧВ, МКХ10: P83) - це рідкісна хвороба, яка виявляється у дітей, матері яких страждають на СЧВ, синдром Шегрена або іншим недиференційованим захворюванням сполучної тканини при трансплантаційному проходженні антитіл матері до розчинних антигенів тканинних рибонуклеопротеїдів плода (анти-Ro/SS-A або анти-La/SS-B). Симптоми захворювання виявляються у 2-3% дітей, які були народжені від матерів із СЧВ. Але виявлені під час дослідження материнські аутоантитіла класів анти-SSA/Ro і анти-SSB/La залишаються довічно в сироватці крові матерів, тому якщо у жінки вже народжувалася дитина із проявами неонатального вовчака, вірогідність виникнення симптомів у другої дитини збільшується.

При шкірній формі СЧВ патологічний процес залучає лише шкіру, без системних проявів. До цієї форми належать дискоїдний червоний вовчак і підгострий шкірний вовчак.

Медикаментозна форма СЧВ, спричинена застосуванням певних лікарських препаратів, за перебігом і клінічними ознаками подібна до СЧВ, але, на відміну від ідіопатичного варіанту, не потребує специфічного лікування, окрім відміни препарату, що його викликав.

Клінічні симптоми СЧВ. Характеризуються вираженим поліморфізмом, надзвичайним різноманіттям і мінливістю клінічних проявів з ураженням практично всіх органів і систем.

Загальні прояви. Лихоманка (зазвичай неправильного типу) спостерігається у 30-90% пацієнтів в дебюті захворювання і протягом першого року хвороби; 20-30% дітей втрачають масу тіла; у хворих спостерігається зростаюча слабкість, нездужання, зниження апетиту, посилене випадіння волосся.

Кістково-м'язові симптоми. Виникають в 90% випадків і характеризуються епізодами поліартикулярних симетричних артралгій. В більшості випадків суб'єктивні симптоми виражені значно більше, ніж дані об'єктивного дослідження, і явне пошкодження суглобів внаслідок синовітів без ерозивного ураження виникає тільки у 10% хворих. Міалгії визначають у 60% хворих, але справжній міозит – менше ніж у 5% пацієнтів.

Шкірні прояви. Хоча класична картина СЧВ представлена висипом у вигляді «метелика» на спинці носа і вилицях, подібний симптом присутній тільки у однієї третини пацієнтів, інші ураження шкіри при СЧВ представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1. Шкірні симптоми при СЧВ

Частота виникнення	Симптоми
Часто (20-50% випадків)	Висип у вигляді «метелика», фотосенсибілізація, хронічні дискоїдні ураження, алопеція без утворення рубців, пурпура (петехії), капілярити, васкуліт пальців.
Менш часто	Виразки на слизових оболонках, кропив'янка, гіперпігментація, виразки на кінцівках, підшкірні вузлики.
Періодично	Періорбітальний набряк, жовтяниця, важка рубцева алопеція, свербіж, булли, панікуліт, псоріаформні ушкодження

Ураження слизових оболонок. Розвивається більш, ніж у 30% хворих в активному періоді хвороби:

- вовчакова енантема – еритематозно-набряклі плями з чіткими кордонами, іноді з ерозивним центром, які розташовуються в ділянці твердого піднебіння, по їх периферії нерідко утворюються телеангіектазії;

- афтозний стоматит – безболісні ерозійні або більш глибокі виразкові вогнища з інтенсивною еритемою, які розташовуються переважно на внутрішній поверхні щік і яснах;

- хейліт – застійна гіперемія на червоній облямівці губ з щільними сухими сіруватими лусочками, кірочками; частіше уражається нижня губа, формуються тріщини, ерозії або виразки, вкриті серозним або серозно-кров'яними кірками з подальшим розвитком рубцевої атрофії.

Ураження серцево-судинної системи. При СЧВ частіше виявляють ураження перикарда, яке в більшості випадків може не маніфестувати клінічно. Перикардит з шумом тертя перикарда виникає частіше, ніж значне накопичення перикардіальної рідини, а при ЕхоКГ характерною ознакою є потовщення перикарда, а не випіт. Проте об'єм перикардіального випоту може швидко збільшуватися, що призводить до загрози тампонади серця.

У 15% пацієнтів з СЧВ розвивається клінічно виражений міокардит, що характеризується тахікардією, порушенням ритму, наявністю систолічного шуму, подовженням інтервалу R-R на ЕКГ, кардіомегалією і проявами застійної СН.

Вовчаковий ендокардит рідко викликає клінічно значущі зміни. Наявність вегетацій на клапанах, виявлені у пацієнтів з лихоманкою, можуть скоріше вказувати на розвиток бактеріального ендокардиту.

Ураження респіраторного тракту. Гострий вовчаковий пневмоніт розвивається при високій активності захворювання, клінічно проявляється кашлем, задишкою, акроціанозом, ослабленням дихання, хрипами в легенях. При рентгенографії відзначаються симетрично розташовані інфільтративні тіні в легенях, ателектази.

Ураження нирок. Нефрит при СЧВ у більшості пацієнтів (70-75%) розвивається протягом перших 2-х років захворю-

вання, у третини - вже в дебюті хвороби. Клінічна картина ураження нирок різноманітна і включає в себе наступні варіанти: мінімальний сечовий синдром, виражений сечовий синдром в комбінації з гіпертонією, нефротичний синдром з гематурією і гіпертонією, швидкопрогресуючий гломерулонефрит з розвитком ниркової недостатності. Домінуючим симптомом є протеїнурія (100% випадків).

Нефротичний синдром розвивається приблизно у половини хворих, артеріальна гіпертензія - у 15-60%. Мікрогематурія присутня майже завжди (80%) і поєднується з протеїнурією, макрогематурія – у 1-2% хворих. У половини пацієнтів реєструється порушення функції нирок, причому у 10-30% розвивається швидкопрогресуюча ниркова недостатність.

Згідно з класифікацією запропонованою Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ), при СЧВ виділяють 6 типів ураження нирок за результатами біопсії та даними електронної мікроскопії (Таб. 5.2.).

Таблиця 5.2. Типи ураження нирок при СЧВ

Тип	Дані світлової, імунофлуоресцентної, електронної мікроскопії	Клініко-лабораторні прояви
I	Відсутність змін	Клініко-лабораторні прояви відсутні Прогноз сприятливий
IIA	Мезангіальний гломерулонефрит із мінімальними змінами	Клініко-лабораторні прояви відсутні Прогноз сприятливий
IIВ	Мезангіальний гломерулонефрит (різний ступінь мезангіальної гіперклітинності з наявністю імунних депозитів у мезангії)	Протеїнурія <1 г/добу, еритроцити 5-15 у полі зору Прогноз сприятливий
III	Вогнищевий проліферативний гломерулонефрит (активне або хронічне, сегментарне або тотальне ендо-, або екстракапілярне ураження із залученням 50% клубочків)	Протеїнурія <1 г/добу, можливість розвитку нефротичного синдрому Зміни сечового осаду помірного характеру Неухильне прогресування, ризик розвитку хронічної ниркової недостатності

Тип	Дані світлової, імунофлуоресцентної, електронної мікроскопії	Клініко-лабораторні прояви
IV	Дифузний проліферативний гломерулонефрит (ті самі зміни, що при III класі, із залученням більш 50% клубочків)	Протеїнурія <2 г/добу, гематурія, цилінрурія Неухильне прогресування, ризик розвитку ХНН Висока частота артеріальної гіпертензії
V	Мембранозний гломерулонефрит (рівномірне потовщення базальної мембрани клубочків на фоні субепітеліального та внутрішньомембранного відкладення імунних комплексів)	Протеїнурія <3,5 г/добу, нефротичний синдром Ниркова недостатність та артеріальна гіпертензія спостерігаються рідко
VI	Хронічний гломерулосклероз (дифузний, сегментарний, атрофія канальців, інтерстиціальний фіброз, артеріосклероз)	Хронічна ниркова недостатність різного ступеня Прогноз несприятливий

Ураження системи кровотворення. Характерним є підвищення ШОЕ.

Нормохромну нормоцитарну анемію виявляють у 70% пацієнтів з СЧВ. Фактори, що сприяють її розвитку, включають ниркову недостатність, шлункову кровотечу, викликану прийомом НПЗП, позитивну реакцію Кумбса, мікроангіопатичний гемоліз і аплазію червоного паростка кровотворення.

Лейкопенію і лімфопенію виявляють відповідно у 50 і 80% хворих з СЧВ. Лейкоцитоз виникає не часто і, як правило, вказує на розвиток інфекції або може бути наслідком прийому глюкокортикоїдів.

Хронічна неускладнена тромбоцитопенія (менше $100 \times 10^9 / \text{л}$) виникає у 20% пацієнтів. Інколи розвивається тяжка, загрозна для життя тромбоцитопенія, котра потребує агресивного лікування високими дозами системних глюкокортикоїдів або виконання спленектомії. У деяких пацієнтів хвороба може дебютувати з ідіопатичної тромбоцитопенії, але згодом приєднуються і інші симптоми СЧВ.

Ураження нервової системи. Неврологічні порушення

варіюють від частоті мігрені (до 40% пацієнтів) до психозів і судом (у 5-10% хворих протягом всього захворювання). ТромбоеMBOLічна хвороба, що асоціюється з виявленням антифосфоліпідних антитіл, може викликати серйозні цереброваскулярні ураження.

Приблизно у 10% пацієнтів розвивається сенсорна (рідше – сенсомоторна) периферична нейропатія. Черепні нерви залучаються рідше (при активному системному ураженні).

Поширеність психіатричної патології у пацієнтів з СЧВ досягає 70%: тривога, депресія, викликана стресом в результаті виникнення тяжкого болю або безпосереднього впливу хвороби на нервову систему.

При детальному психометричному тестуванні незначні зміни виявляють у 20% пацієнтів з СЧВ: емоційна лабільність, зміни особистості, порушення критики і мислення припускають розвиток органічного ураження.

Дослідження спинномозкової рідини при нейропсихічних порушеннях не приносить додаткової інформації і в звичайній практиці не використовується, проте може допомогти виключити інфекційне захворювання у пацієнтів.

Комп'ютерна томографія (КТ) надає допомогу в диференціальній діагностиці ішемічного і геморагічного інсульту або іншого утворення. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) і позитронно-емісійна КТ не є специфічними методами дослідження, а їх результати не корелюють з ураженням ЦНС.

Також характерними є ряд додаткових клінічних ознак СЧВ (Таб. 5.3.).

Таблиця 5.3. Додаткові клінічні ознаки СЧВ

Ознаки	Приклади
Судинні	Феномен Рейно
	Виразкове ураження і гангрена пальців
Шлунково-кишкові	Гепатомегалія (25%)
	Біль в животі (10-20%)
	Спленомегалія (10%)
	Асептичний перитоніт (рідко)
	Мезентеріальний васкуліт (рідко)
	Панкреатит (рідко)

Ознаки	Приклади
Біохімічні	Гіпергамаглобулінемія (60%)
	Гіпоальбумінемія (50%)
	Нормальна концентрація СРБ. Концентрація СРБ при СЧВ може збільшуватися, що зазвичай вказує на розвиток інфекції, ерозивного артриту або серозиту.

Антифосфоліпідний синдром і СЧВ. Загально визнаним є поєднане виявлення при СЧВ антикардіоліпінових антитіл (АКЛ) і вовчакового антикоагулянту (ВА). АКЛ – частина антифосфоліпідного спектру антитіл, до якого відносять і ВА. Виявлена статистично значуща залежність між виявленням цих антитіл у пацієнтів з СЧВ і розвитком наступних станів: венозні і артеріальні тромбози; тромбоцитопенія; церебральні ураження; повторні викидні; легенева гіпертензія; сітчасте ліведо. У невеликої групи пацієнтів з АФС внаслідок множинного утворення дрібних тромбів розвивається ураження нирок.

Медикаментозний вовчак. Окремі лікарські препарати здатні призвести до розвитку вовчакоподібного фенотипу: міноциклін; гідралазин; прокаїнамід; ізоніазід; хінідин; метілдопа; хлорпромазин; сульфасалазин.

Клінічна картина залежить від дози препарату, від тривалості прийому. У 90% пацієнтів, які приймають прокаїнамід, виявляють ANA, а у 30% із них розвивається СЧВ. При медикаментозному вовчаку рідко уражаються нирки, ЦНС і шкіра. Інші ознаки СЧВ, такі як ураження суглобів, легень і серозних оболонок, виявляють часто. В більшості випадків при скасуванні прийому препарату симптоми захворювання зникають.

Системний червоний вовчак у новонароджених (неонатальний вовчак). СЧВ у новонароджених – рідкісний стан, що характеризується дискоїдним ураженням шкіри, гемолітичною анемією, гепатитом, тромбоцитопенією і вродженою блокадою серця.

Стан асоціюється з трансплацентарною передачею материнських анти-Ro- і анти-La-антитіл. Несердечні прояви виявляються протягом першого року життя дитини. Ураження

серця часто потребує встановлення штучного водія ритму, а смертність в перші три роки життя досягає 30%.

У жінок з анти-Ro- і анти-La-антитілами шанс народження першої дитини з вродженою блокадою серця складає 5%; при наступних вагітностях ризик збільшується до 15%. В антенатальному періоді важливо здійснювати моніторинг плоду (включаючи ЕхоКГ).

Варіабельність клінічних проявів та клінічного перебігу СЧВ певною мірою можуть бути пов'язані з віком дитини, оскільки у різних вікових групах пацієнтів можлива активація різних патогенетичних механізмів захворювання.

У пацієнтів наймолодших груп (віком <7 років) в якості перших симптомів можливі поліартрит, лімфаденопатія, гепато-спленомегалія. Значно рідше у них виявляють лейкопенію, тромбоцитопенію та низькі титри комплементу (C₃, C₄).

У підлітків (віком старше 13 років) значно частіше захворювання має гострий тяжкий перебіг з вираженим ураженням шкіри, слизових оболонок, опорно-рухового апарату, серцево-судинної, легеневої систем. Розвиток активних форм вовчакового нефриту у них є вкрай несприятливою прогностичною ознакою. Часто виявляються лейкопенія, серопозитивність за антинуклеарними антитілами, підвищення титрів анти-ds DNA, низькі концентрації титру комплементу.

Діагностика. Маркерами клінічних варіантів і активності СЧВ є різноманітні аутоантитіла і компоненти комплементу.

Існує безліч циркулюючих аутоантитіл проти ядерних, цитоплазматичних антигенів і антигенів плазматичних мембран. У більшості пацієнтів (98% і більше) виявляють ANA, але це неспецифічний показник. Приблизно в 60% випадків вказують підвищення титру антитіл до двоспіральної (нативної) ДНК, що є специфічним показником. У деяких пацієнтів виявляють різні комбінації профілів антитіл, які можуть змінюватись протягом захворювання. Спектр антитіл і їх клінічне значення наведено в таблиці 5.4.

СЧВ асоціюється з дефіцитом раннього етапу класичного шляху активації комплементу (наприклад, C1q, C1r, C1s, C2). В результаті цього знижується кліренс і посилюється відкла-

дення ЦІК. Характерно зниження концентрації С3- і С4-компонентів комплемента.

Таблиця 5.4. Клінічне значення аутоантитіл, виявлених при СЧВ

Аутоантитіла	Антигени	Частота виявлення, %	Клінічне значення
До внутрішньоклітинних структур	До 2-х спіральної ДНК	40-90	Системне ураження
	До гістонів	30-80	Медикаментозний вовчак
	До Sm-антигену	30	
	До RNP	20-30	Ураження нирок
	До rRNP	5-15	Ураження нервової системи
	До Ro/SS -A	25-40	Синдром Шегрена, шкіряний вовчак, неонатальний вовчак
	До La/SS-B	10-15	Синдром Шегрена, шкіряний вовчак, неонатальний вовчак
До клітинних мембран	Кардіоліпінові	20-40	Звичайний викидні, тромбози
	Еритроцитів	Менше 10	Гемолітична анемія
	Тромбоцитів	Менше 10	Імунна тромбоцитопенія
Позаклітинні	До ревматоїдного фактора	25	Прехресні реакції з гістонами і Ro
	До С1q-компонента комплемента	50	При нефриті

Групою експертів Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) були запропановані критерії діагностики СЧВ (Таб. 5.5.), які вимагають обов'язкової наявності не менше 4-х критеріїв, серед яких обов'язково повинні бути один імунологічний і хоча б один клінічний, що патогенетично обґрунтовує діагноз СЧВ. Станом на сьогоднішній день, критерії SLICC увійшли в педіатричну практику, вважаються більш чутливими, що сприяє зменшенню числа діагностичних помилок, особливо на ранніх етапах хвороби.

Таблиця 5.5. Класифікаційні критерії СЧВ (SLICC, 2012)

<p>1. Гостре чи підгостре ураження шкіри:</p> <ul style="list-style-type: none"> - «Метелик» - Бульозне висипання - Токсичний епідермальний некроліз - Макулопапульозне висипання - Фотосенсибілізація - Неіндуративне псоріазоподібне або кільцеподібне поліциклічне висипання, яке не залишає рубців, але можлива депігментація, телеангіоектазії 	<p>8. Нейропсихіатричні прояви</p> <ul style="list-style-type: none"> - Епілептичний напад - Психоз - Моно-/поліневрит - Мієліт - Нейропатія черепно-мозкових або периферичних нервів
<p>2. Хронічне ураження шкіри:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дискоїдний вовчак - Гіпертрофічний (бородавчастий) вовчак - Панікуліт - Перехресний синдром (дискоїдний вовчак/плоский лишай) - Набряковий вовчак - Ураження за типом «обмороження» 	<p>9. Гемолітична анемія</p>
<p>3. Виразки слизової оболонки ротової та носової порожнини</p>	<p>10. Лейкопенія <4000/мм³ при двох і більше дослідженнях або</p> <ul style="list-style-type: none"> - Лімфопенія <1000/мм³ при двох і більше дослідженнях або
<p>4. Нерубцева алопеція</p>	<p>11. Тромбоцитопенія <100 000/мм³ (за відсутності прийому цитостатиків)</p>
<p>5. Артрит:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Синовіт більше 2 суглобів або болючість більше 2 суглобів - Ранкова скутість щонайменше 30хв 	<p>12. Імунологічні порушення:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Антинуклеарні АТ • anti-dsDNA • АТ до Sm • Антифосфоліпідні АТ на підставі: <ul style="list-style-type: none"> - високого рівня IgG або IgM антикардіоліпінових АТ; - виявлення вовчакового антикоагулянта; - хибнопозитивної серологічної реакції на сифіліс; - анти-β2-глікопротеїн-1 • Низький рівень комплементу • Позитивний прямий тест Кумбса
<p>6. Серозит:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Плеврит - Перикардит 	
<p>7. Ураження нирок:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Добова протеїнурія або співвідношення білок/ креатинін > 0,5 г/добу - Еритроцитурія >5 в полі зору 	

Диференціальну діагностику СЧВ представлено в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6. Диференціальна діагностика СЧВ

Захворювання	Подібність	Відмінності	Додаткові діагностичні методи
Системний ЮІА	Лихоманка, суглобовий синдром, розвиток вісцеритів.	Вік пацієнтів – розвивається частіше у дітей молодшого віку. Характер висипу – плямисто-папульозний, лінійний, на висоті лихоманки висип посилюється. В клінічному аналізі крові виявляються нейтрофільний лейкоцитоз, тромбоцитоз.	Для підтвердження діагнозу необхідно проведення розгорнутого імунологічного обстеження, ANA, антитіл до двуспіральної ДНК, Sm-антигену.
Системні васкуліти (вузликосий поліартеріїт, мікроскопічний поліангіїт)	Лихоманка, висипання на шкірі, некрози, суглобовий синдром, ураження ЦНС, легень.	Нехарактерні: лейкопенія, тромбоцитопенія, часто визначається високий рівень СРБ. Під час обстеження – негативні ANA і антитіла до Sm-антигену. Для ювенільної форми УП характерна дистальна гангрена, при вісцеральній формі – злюквісна артеріальна гіпертензія.	Визначення АНЦА (виявляються у 30% пацієнтів з системними васкулітами), артеріографія дозволяє виявити зміни дрібних та середніх артерій, характерних для УП.
Онкогематологічні захворювання	Лихоманка, цитопенія, артралгії.	Відсутні типові шкірні прояви, імунологічні маркери СЧВ.	КТ, МРТ органів грудної та черевної порожнини, головного мозку, пункція кісткового мозку, трепанобіопсія.
Ювенільний дерматоміозит	Висипи на шкірі, м'язова слабкість, підвищеність рівня ферментів м'язового розпаду.	Періорбітальний набряк та симптом Готтрона являються патогномонічними для ЮДМ. Клінічно – дисфагія.	Імунологічні лабораторні тести (АТ до двуспіральної ДНК, антитіла до Sm-антигену, АТ до РНП).

Примітки. ВП – вузликосий поліартеріїт; АНЦА – антитіла до цитоплазми нейтрофілів; ЮДМ – ювенільний дерматоміозит; РНП – рибонуклеопротейіди.

Проблеми діагностики СЧВ виникають при відсутності у дитини характерних еритематозних висипів. Диференціальний діагноз в таких випадках необхідно проводити з наступними захворюваннями:

- ревматичними – системними формами ЮІА, ювенільним дерматоміозитом, ГРЛ, хворобою Шенлейна – Генноха, первинним АФС, вузликосим поліартеріїтом, мікроскопічним поліангіїтом та ін.;
- гематологічними – гемолітичною анемією, ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою;
- лімфопроліферативними захворюваннями – лімфогранулематозом, лімфомою;
- інфекційними – бореліозом (хворобою Лайма), гепатитами В і С з позапечінковими проявами, туберкульозом, сифілісом, ієрсиніозом, ВІЛ-інфекцією та ін.;
- запальними захворюваннями кишечника – неспецифічним виразковим колітом з системними проявами, хворобою Крона;
- хворобами нирок – гломерулонефритом та ін.;
- інфекційним ендокардитом;
- медикаментозним вовчаком і паранеопластичним вовчаковоподібним синдромом.

Лікування. Мета терапії пацієнтів з СЧВ полягають в забезпеченні довготривалого життя, контролю за активністю хвороби, запобіганні запального ушкодження органів, мінімізації токсичності лікарських засобів, покращенні якості життя.

Основні принципи лікування СЧВ у дітей:

1. Індивідуальний підхід з урахуванням клінічних проявів, ступеню активності, характеру перебігу захворювання та відповіді організму дитини на лікування;
2. Дотримання послідовного призначення всіх компонентів обраної для лікування терапевтичної схеми;
3. Своєчасний перехід від інтенсивної до підтримуючої імуносупресивної терапії;
4. Постійний контроль за ефективністю та безпекою лікарських засобів;
5. Тривалість, етапність і безперервність лікування.

Групи препаратів, які застосовуються в лікуванні СЧВ у дітей, представлені ГКС, цитостатиками, амінохіноліновими та препаратами імунобіологічної терапії.

При СЧВ низького ступеня активності при переважно суглобовому і шкірно-суглобовому варіантах без залучення до патологічного процесу внутрішніх органів рекомендуються препарати групи амінохінолінів (хлорохін, гідроксіхлорохін), які найкраще поєднують безпечність і ефективність лікування, сумісно з НПЗП та/або низькими дозами ГКС (0,2-0,3 мг/кг/добу). При хронічному перебігу з провідним синдромом Рейно поєднуються низькі дози ГКС в комбінації з препаратами групи амінохінолінів, антиагрегантами та вазодилататорами.

Схеми терапії СЧВ, залежно від його ступеня активності, представлено на рисунку 5.2.

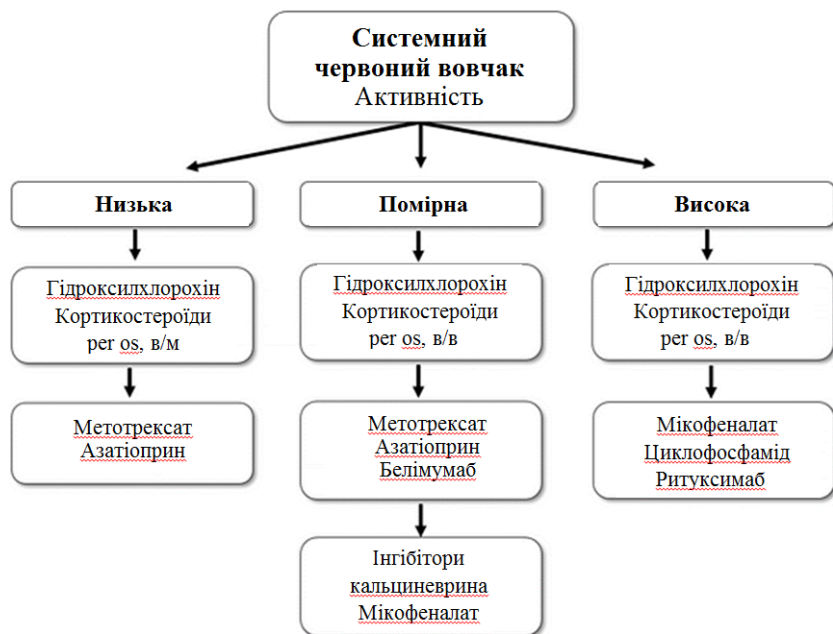


Рис. 5.2. Схема лікування СЧВ без нефриту (EULAR, 2019).

ГКС. Призначається в наступних дозуваннях:

- при високій та кризовій активності СЧВ доза преднізолону per os складає 1-1,5 мг/кг/добу (не більше 70-80 мг/добу), тривалість прийому максимальної дози складає 4-8 тижнів, потім дозу поступово і повільно знижують до підтримуючої (0,2-0,3 мг/кг маси тіла на добу), тривалість прийому складає кілька років;
- при помірній активності СЧВ доза ГКС коливається в межах 0,7-1,0 мг/кг/добу, тривалість прийому – 4-6 тижнів з поступовим зниженням дози до підтримуючої (0,2-0,3 мг/кг/добу), тривалість прийому – кілька років;
- при низькій активності СЧВ – 0,3-0,5 мг/кг/доб, тривалість прийому – 4-6 тижнів, потім доза знижується до підтримуючої 0,2-0,3 мг/кг маси тіла на добу.

При високій активності або «вовчакових кризах» проводять пульс-терапію з внутрішньовенним введенням надвисоких доз метилпреднізолона – 10-30 мг/кг на добу (але не більше 1000 мг/добу) протягом 3 послідовних днів в залежності від тяжкості стану хворого.

ГКС ефективні в контролі гострих симптомів, але їх тривале використання обмежене значними побічними ефектами, включаючи остеопороз, збільшення маси тіла, порушенням толерантності до глюкози, підвищенням ризиком інфекцій.

Показаннями для застосування цитотоксичних і нецитотоксичних засобів є:

- високоактивний нефрит;
- тяжке ураження ЦНС;
- резистентність до попередньої терапії ГКС;
- необхідність посилення імуносупресивної терапії за наявності виражених побічних ефектів ГКС;
- реалізація стероїдозберігаючого ефекту;
- підтримка більш стійкої ремісії.

Циклофосфамід. В якості індукційної терапії для лікування вовчакового нефриту циклофосфамід назначають з розрахунку 0,5 г/м² поверхні тіла (в наступному 0,75-1,0 г/м² з урахуванням переносимості препарату, але не більше 1г на одне введення) внутрішньовенно крапельно 1 раз на місяць протя-

гом 6 місяців. У наступному, для підтримки ремісії препарат вводять 1 раз в 3 місяці протягом 24 місяців або назначають препарати мікофенолової кислоти, або азатіопрін.

При високій активності вовчакового нефриту або тяжких екстраренальних проявів СЧВ пульс-терапія циклофосфамідом може проводитися 1 раз в 2 тижні в дозі 500 мг протягом 3 місяців (6 внутрішньовенних введень, сумарна доза циклофосфаміду – 3,0 г) з наступним переходом на азатіопрін через 2 тижні після циклофосфамід в стартовій дозі 2 мг/кг на добу (потім зниження до 1 мг/кг на добу з урахуванням переносимості препарату).

Азатіопрін. Призначають при стероїдорезистентному або рецидивуючому стероїдозалежному нефротичному синдромі, обумовленому мембранозним вовчаковим нефритом, при тромбоцитопенії, анемії, шкірних проявах, рефрактерних до терапії ГКС полісерозитах.

Препарати мікофенолової кислоти. Призначають для: підтримки ремісії вовчакового нефриту, індукованої циклофосфамідом, індукції ремісії у випадках неефективності циклофосфаміду або інших цитотоксичних препаратів, неможливості проводити лікування циклофосфамідом у зв'язку з розвитком побічних ефектів або небажанням пацієнта; зниження екстраренальних проявів СЧВ при резистентності до інших цитотоксичних засобів.

Дози для дітей: мікофенолату мофетил – 600 мг/м поверхні тіла 2 рази на добу. Мікофенолова кислота – 450 мг/м поверхні тіла 2 рази на добу.

Мікофенолату мофетил в поєднанні з ГКС, порівняно з пульс-терапією циклофосфамідом в поєднанні з ГКС, по ефективності має деяку перевагу в лікуванні проліферативного і мембранозного вовчакового нефриту для індукції ремісії при меншій токсичності і частоті розвитку інфекційних ускладнень.

Метотрексат. Застосовують при легких «нениркових» варіантах СЧВ з резистентними шкірними та суглобово-м'язовим синдромами з метою більш швидкого досягнення ремісії та зниження дози ГКС. Доза – 7,5-10,0 мг/м² поверхні тіла на тиждень перорально протягом 6 міс і більше.

Для зниження частоти і тяжкості побічних реакцій, пов'язаних з дефіцитом фолатів, рекомендують прийом фолієвої кислоти.

Амінохінолінові препарати (гідроксихлорохін і хлорохін). Призначають в комбінації з ГКС для лікування шкіряно-суглобового варіанту СЧВ при низькій активності, підтримці ремісії і попередженню рецидивів при зниженні доз ГКС, а також в поєднанні з антиагрегантами для профілактики тромботичних ускладнень у пацієнтів з СЧВ і антифосфоліпідним синдромом.

Доза гіроксихлорохіну – 0,1-0,4 г/добу (до 5 мг/кг на добу), хлорохін – 0,125-0,25 г/добу (до 4 мг/кг на добу) протягом 2-4 міс, потім дозу знижують в 2 рази і рекомендують застосовувати препарат тривало (1-2 роки і більше).

Біологічні препарати. Антитіла до CD20 В-лімфоцитів – ритуксімаб. Показання: тяжкий і кризовий перебіг захворювання, ураження ЦНС, нефрит, АФС, пневмоніт. Терапія ритуксімабом може здійснюватися тільки в спеціалізованому стаціонарі, в умовах відділення інтенсивної терапії.

Белімуаб — біологічний препарат, схвалений для лікування СЧВ. Це моноклональне антитіло, яке пригнічує білок стимулятора В-лімфоцитів (BLyS), що відіграє роль у виживанні та диференціюванні В-клітин, залучених в аутоімунну відповідь. Белімуаб можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії або підшкірної ін'єкції та використовується на додаток до стандартної терапії для зменшення активності захворювання. Не рекомендується для пацієнтів із тяжким активним вовчаковим нефритом або вовчаком центральної нервової системи через відсутність доказів у цих підгрупах. Безпека та ефективність п/ш введення белімуабу у дітей та підлітків (у віці молодше 18 років) не встановлені.

Препарати, що впливають на мікроциркуляцію:

Пентоксифілін – інгібітор ксантинової фосфодіестерази; покращує доставку кисню до тканин при периферичному вазоспазмі. Пентоксифілін призначають внутрішньовенно капельно в дозі 20 мг на рік життя на добу, введення препарату поділяється на 2 прийоми. Внутрішньовенно крапельно пре-

парат вводять протягом 12-14 днів, потім необхідно перейти на пероральний прийом препарату в тій же дозі. Тривалість лікування повинна бути не менше 6-12 місяців.

Показання: СЧВ з проявами васкуліту, ураженням нирок, ЦНС.

Дипіридабол – впливає на агрегацію тромбоцитів шляхом підвищення надходження в клітину аденозиду, що супроводжується збільшенням синтезу стінкою судин ейкозаноїдів, включаючи простагліцилін. Препарат назначають в дозі 5 мг/кг розділено на 2-3 прийома. Тривалість прийому препарату – не менше 12 міс.

Показання: СЧВ з проявами васкуліту, ураженням нирок, ЦНС.

Трансплантація аутологічних кровотворних стовбурових клітин.

Трансплантацію аутологічних кровотворних стовбурових клітин застосовують для лікування гематологічних захворювань і тяжкої рефрактерної СЧВ. Метод ефективний в індукції ремісії, але надає лікувальний ефект менш ніж у 50% пацієнтів. Смертність висока, а віддалені результати невідомі. Є дані про виникнення нового аутоімунного стану після виконання трансплантації. В даний час його використовують тільки у пацієнтів з загрозою життя при високій активності СЧВ.

Немедикаментозні методи лікування:

- повноцінний відпочинок і попередження стресів;
- попередження перегріву і надлишкового впливу сонячного опромінення, застосування сонцезахисних кремів з фактором захисту 15;
- дотримання дієти з низьким вмістом жиру і додаванням в їжу похідних рибачого жиру;
- контроль факторів ризику розвитку серцево-судинного захворювання (куріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет), лікування гіперхолестеринемії, застосування ацетилсаліцилової кислоти.

В якості терапії супроводу додатково приймати кальцій і вітамін D. Пацієнтам, які приймають глюкокортикоїди в дозі, що перевищує 5 мг/сут, необхідно призначати бісфосфонати з

метою профілактики розвитку стероїдного остеопорозу.

Профілактичні заходи включають захист від ультрафіолетового опромінення за допомогою хімічних та/або фізичних фільтрів UV-A/UV-B (SPF 50+), які повинні застосовуватися в періоді від 20 до 30 хв. до впливу ультрафіолетового опромінення в достатній кількості (2 мг/см²).

Діти, яким була призначена імуносупресивна терапія, вакцинація не протипоказана, за виключенням випадків застосування живих вакцин (наприклад, живої поліомієлітної вакцини), хоча виразність їх відповіді на щеплення відрізняється від такої у здорових.

Прогноз. За використання сучасних терапевтичних технологій виживання пацієнтів з СЧВ протягом 5, 10 і 15 років складає 96, 93 і 76%, відповідно. Смертність від СЧВ значно змінюється залежно від статі, етнічної приналежності та країни проживання. Найбільш важкий перебіг хвороби відзначається у чорношкірих чоловіків. До факторів, які призводять до несприятливого перебігу захворювання, відносяться неадекватне лікування, ураження нирок, артеріальна гіпертензія, АФС, інфекції та ускладнення терапії.

Існує бімодальна крива смертності. Пацієнти, які вмирили в перші п'ять років, як правило, страждають СЧВ з дуже активним перебігом, що вимагає застосування високих доз імунодепресантів. У пацієнтів, які гинуть пізніше, причинами смерті зазвичай служать серцево-судинна патологія, ураження нирок або інфекція.

Основою для поліпшення прогнозу при СЧВ є рання діагностика, інтенсифікація базової терапії та зменшення доз ГКС, контроль небажаних ефектів від застосування ГКС та імуносупресорів, а також використання імунобіологічних препаратів.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Які аутоантитіла є специфічними для СЧВ?
 - А. Антинуклеарний фактор
 - Б. Антитіла до 2-х спіральної ДНК
 - В. Антитіла до кардіоліпіну

Розділ 5. Системний червоний вовчак

- Г. Антитіла до гістону
- Д. Антитіла до рибонуклеопротеїду

2. Які фактори ризику розвитку СЧВ Ви знаєте:

- А. Гіперінсоляція
- Б. Стресові ситуації
- В. Переохолодження
- Г. Медикаментозна алергія
- Д. Всі відповіді вірні

3. Найбільш несприятливою комбінацією клінічних проявів СЧВ для прогнозу є:

- А. Ураження центральної нервової системи і нирок
- Б. Ураження шкіри, лімфовузлів
- В. Ураження легенів та шкіри
- Г. Ураження печінки та нирок
- Д. Ураження шкіри та серця

4. При якому захворюванні частіше всього спостерігаються аутоімунні кризи:

- А. Ювенільний дерматоміозит
- Б. Ювенільний ідеопатичний артрит
- В. Системний червоний вовчак
- Г. Гостра ревматична лихоманка
- Д. Вузликівий періартеріт

5. Оберіть з нижченаведеного переліку найбільш властиві для СЧВ шкірні зміни:

- А. Висип на обличчі (ніс, щоки) по типу «метелика»
- Б. Дискоїдна еритема.
- В. Капілярити .
- Г. Фотодерматоз.
- Д. Неспецифічна ексудативна еритема

6. Оберіть з нижченаведеного переліку характерну особливість СЧВ:

- А. Синдром Рейно
- Б. Кальцифікація м'яких тканин
- В. Потовщення та ущільнення шкіри

- Г. Фотосенсибілізація
- Д. Міозит

7. Які патологічні зміни кістково-суглобої системи найбільш характерні для СЧВ?

- А. Формування гемартрозів
- Б. Артралгії
- В. Формування контрактур
- Г. Тендиніти, тендовагініти
- Д. Утворення анкілозів

8. Який метод діагностики є найбільш інформативним для встановлення діагнозу СЧВ?

- А. Дослідження сінювiальної рiдини
- Б. Загальний аналіз сечі
- В. Загальний аналіз крові
- Г. Рентгенологічне дослідження суглобів
- Д. Визначення показників аутоагресії

9. Що вважається найбільш важким проявом при синдромі неонатального вовчака?

- А. Пневмоніт
- Б. Гепатолієнальний синдром
- В. Вроджена повна атріовентрікулярна блокада
- Г. Міокардит
- Д. Цитопенія

10. При якому захворюванні основною мішенню аутоагресії є стінка кровоносних судин?

- А. Системна склеродермія
- Б. Ювенільний дерматоміозит
- В. Ювенільний ідеопатичний артрит
- Г. Системний червоний вовчак
- Д. Вузликівий періартеріїт

ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Б	Д	А	В	А	Г	Б	Д	В	Г

РОЗДІЛ 6

Ювенільний дерматоміозит

Ювенільний дерматоміозит (ЮДМ), що є однією з найпоширеніших ідіопатичних запальних міопатій в дитячому віці, це системне запальне захворювання сполучної тканини аутоімунного генезу з ураженням переважно поперечносмугастих м'язів, шкіри, судин мікроциркуляторного русла, із розвитком органної патології та вогнищ розповсюдженого кальцинозу в підшкірній клітковині або сполучній тканині навколо м'язових волокон, яке виникає у дітей віком до 16 років.

Код за МКХ-10: М 33.0; МКХ-11: 4A41.01

Епідеміологія. Захворюваність на ЮДМ коливається від 2 до 4 випадків на 1 000 000 дитячого населення на рік. Хвороба частіше спостерігається у дівчаток. Співвідношення хворих дівчат і хлопців приблизно 1,4 – 2,7:1. Пік захворюваності припадає на 5-10 років. Поширеність ЮДМ в середньому становить 4 хворих на 100 000 дітей.

За даними Міжнародного реєстру рідкісних захворювань (ORPHA) поширеність ЮДМ в різних країнах коливається від 1 випадку на 250 000-500 000 дитячого населення.

Етіологія. Причини ЮДМ остаточно не з'ясовані. Захворювання вважається багатofакторним, має генетичні предиктори та розвивається внаслідок дії різних ендо- та екзогенних чинників.

Підвищений ризик хвороби мають носії генів HLA DRB 1*0301-DQA 1*0501, а також TNF-L-308A, PTP N 22 R620W та Gm 3,23, 5,13. Провокуючим фактором можуть бути вірусні та бактеріальні інфекції, а саме захворювання викликані вірусами коксакі В, ентеровірусами, парвовірусом В19, вірусами грипу та парагрипу, стрептококами, зокрема, β-гемолітичним стрептококом групи А.

Тригерними факторами розвитку ЮДМ також можуть бути фізичні та психічні травми, гіперінсоляція, перегрів, переохолодження, негативний вплив забруднення навколиш-

нього середовища. Описані випадки пов'язані з вакцинацією, прийомом окремих ліків (пеніцилін, фенілбутазон та інші). Спостерігаються поодинокі сімейні випадки дерматоміозиту, в тому числі у близнюків, та виявлення інших ревматичних хвороб і аутоімунних синдромів у родичів дітей з ЮДМ, що є доказом ролі генетичних чинників у розвитку цієї хвороби.

Патогенез. В основі патогенезу ЮДМ лежить порушення імунологічної толерантності організму до аутоантигенів з розвитком запальної клітинної інфільтрації скелетних м'язів і гуморальних імунних реакцій з підвищеним синтезом аутоантитіл проти цитоплазматичних білків і рибонуклеїнових кислот м'язової тканини та імуноопосередкованим ураженням судин мікроциркуляторного русла.

Мікроангіопатія при ЮДМ є наслідком відкладення в дрібних судинах імунних комплексів, що супроводжується активацією системи комплемента та призводить до деструктивних змін в ендотелії судин і загальної запальної інфільтрації м'язів Т-лімфоцитами хелперами (CD 4+), макрофагами і В-лімфоцитами та стимуляції локального синтезу прозапальних цитокінів, які ініціюють системну запальну відповідь організму.

При поліміозиті, коли у хворого відсутні симптоми ураження шкіри, на відміну від ЮДМ, в інфільтраті м'язів домінують Т-лімфоцити-кіллери (CD 8+), що мають цитотоксичний ефект проти клітин м'язової тканини. При цьому ознаки імунокомплексного ураження судин відсутні.

Патоморфологія. При гістологічному дослідженні біоптатів шкіри у хворих на ЮДМ виявляються витончення епідермісу, набряк дерми, явища васкуліту з периваскулярною інфільтрацією, гіперплазією інтими, тромбозом і подальшою оклюзією капілярів та артеріол. Морфологічне дослідження м'язів на перших етапах міозиту виявляє набухання м'язових волокон, втрату їх поперечної смугастості та ознаки некрозу, спостерігаються множинні вогнища мононуклеарної клітинної інфільтрації і явища фагоцитозу некротизованих м'язів та ознаки регенерації окремих м'язових волокон. На пізніх стадіях хвороби відмічається наявність інтерстиціального фіброзу, кальциноз та атрофія м'язової тканини.

Класифікація. Згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ-10) ЮДМ віднесено до системних захворювань сполучної тканини в розділі «Дерматополіміозит М 33»:

- М 33.0 – юнацький дерматоміозит;
- М 33.1 – інші дерматоміозити;
- М 33.2 – поліміозит;
- М 33.9 – дерматополіміозит неуточнений.

За МКХ 11 перегляду ЮДМ визначатиметься в рубриці 4A41 – ідіопатична запальна міопатія:

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

Загальноприйнятої клінічної класифікації ЮДМ не існує. В практичній діяльності пропонується використовувати класифікацію, за якою визначають форму, походження, клінічний перебіг, період та активність хвороби, відокремлюють особливі форми дерматоміозиту.

За **формою** розрізняють:

- ювенільний дерматоміозит;
- ювенільний поліміозит;
- поліміозит пов'язаний з васкулітами;
- дерматоміозит без міозита (аміотичний дерматоміозит);
- Overlap-синдром (перехресний)
- дерматоміозит з антисинтетазним синдромом (феномен Рейно; поліартрит; поліартралгії; задишка, зумовлена легневим фіброзом).

За **походженням**:

- ідіопатичний (первинний);
- вторинний (паранеопластичний);

За **перебігом**:

- гострий;
- підгострий;
- первинно хронічний;
- хронічний з гострим або підгострим початком.

За **етапами перебігу** хвороби:

- продромальний період (від декількох днів до місяця);

- період маніфестації (прояви шкірного м'язового та запального синдрому)

- дистрофічний (термінальний період ускладнень ЮДМ).

Ступінь активності оцінюють як: 0 (відсутня); I (мінімальна); II (помірна); III (висока) (Таб. 6.1.).

Функціональну недостатність позначають: ФН 3 – недостатність III ступеня; ФН 2 – II ступеня; ФН 1 – I ступеня; ФН 0 – функції організму збережені.

Клінічні симптоми захворювання. ЮДМ може мати гострий початок але частіше розвивається поступово.

Провідним симптомом хвороби є ураження м'язів, що клінічно проявляється міалгіями, болючістю та набряком, змінами їх консистенції при пальпації і міопатичним синдромом. У хворих з'являється симетричне відчуття слабкості у верхніх і нижніх кінцівках, м'язах, які беруть участь у згинанні шиї, змінюється хода (стає незграбною, шкандибаючою), з'являється неможливість піднятися з ліжка без сторонньої допомоги, дитині важко відірвати голову від подушки, вставати з низького стільця. Можливе також ураження м'язів глотки, гортані та стравоходу, що проявляється дисфагією, утрудненим ковтанням, попірхуваннями, закашлюваннями. При гострому початку захворювання у дітей спостерігаються лихоманка до 38-39°C та еритематозне ураження шкіри.

Поступовий початок хвороби характеризується малопомітними, але постійно прогресуючими клінічними ознаками уражень поперечно-смугастих м'язів. Дитина стає малоактивною, тихою, з'являється зміна ходи, поступово приєднуються ураження інших груп м'язів, зокрема, можливе залучення до патологічного процесу міжреберних м'язів та м'язів діафрагми. Останнє сприяє розвитку ускладнень запального характеру з боку бронхо-легеневої системи та, в подальшому, формуванню інтерстиціального фіброзу легень.

Шкірний синдром при ЮДМ має свої характерні ознаки: «геліотропний» набряк периорбітальних ділянок, почервоніння шкіри обличчя, зони декольте; еритематозний висип над дрібними суглобами кистей (симптом Готтрона), навколонігтьова еритема, почервоніння і лущення шкіри долонь, те-

леангіоектазії, фотодерматит, свербіж шкіри. Висипи у дітей можуть бути поліморфними, коли на шкірі водночас є різні елементи її ураження; еритема з фіолетовим відтінком, вогнища гіпо- або гіперпігментації, можливі вогнища алопеції.

Поява висипань на шкірі та проявів міозиту при ЮДМ може бути неодночасним. Спостерігаються випадки коли тривалий час (роками) у хворих спостерігається лише шкірний синдром, в інших випадках відмічаються лише явища міозиту без ураження шкіри, тобто має місце ювенільний поліміозит.

Багатогномонічною ознакою ЮДМ є поява кальцинатів у м'язах, які виявляються на ліктях, колінах, у м'язах литок, стегон, в місцях внутрішньом'язових ін'єкцій (на сідницях). Множинні кальцинати можуть супроводжуватись утворенням нориць.

Суглобовий синдром при ЮДМ зазвичай має тимчасовий неструктивний характер, у хворих спостерігається симетричні артрити дрібних суглобів кистей, променево-зап'ясткових суглобів, значно рідше – ліктьових і колінних. В подальшому можуть формуватися сухожилково-м'язові контрактури.

При ЮДМ майже у всіх хворих спостерігаються клінічні ознаки **судинних порушень**: сітчасте ліведо, петехії, капілярити долонь, інфаркти нігтьового ложа, феномен Рейно, останній частіше виникає у хворих з перехресним синдромом ЮДМ/ЮПМ з системним захворюванням сполучної тканини (СЗСТ), зокрема, типовий при поєднанні ЮДМ з ювенільною склеродермією.

Ураження **слизових оболонок** проявляються специфічним гінгівітом, рідше спостерігаються кон'юнктивіти, риніти, вульвіти.

Ураження легень у хворих на ЮДМ проявляється інтерстиціальним легеневим фіброзом, вторинними неспецифічними пневмоніями, у окремих пацієнтів гострим дифузним альвеолітом. Прогресуюче ураження легень у хворих з ЮДМ може стати причиною їх летальності. Сприяють прогресуванню ЮДМ інтеркурентні легеневі інфекції, ураження міжре-

берних м'язів та м'язів діафрагми, токсичне ураження легень внаслідок фармакотерапії метотрексатом.

Ураження серця у більшості хворих перебігають безсимптомно, носять різний характер і виявляються під час спеціального інструментального обстеження у вигляді порушень ритму та провідності. Рідко можливий розвиток дилатативної кардіоміопатії та застійної серцевої недостатності (СН).

Вкрай рідко у хворих з ЮДМ спостерігається **ураження нирок**: скороминуща протеїнурія, осередковий нефрит, можливі дифузний гломерулонефрит і міоглобулінуричні нирки з розвитком ниркової недостатності.

Досить часто хворі на ЮДМ мають ознаки **ураження шлунково-кишкового тракту**, що проявляється прогресуючою дисфагією, відсутністю апетиту, болями в животі, симптомами гастроентероколіту, рефлюкс-езофагіту. При наявності у хворих системного васкуліту можливі перфорації шлунку, кишечника, шлунково-кишкові кровотечі.

Неврологічні порушення спостерігаються нечасто. Можливі гіперестезії, парастезії, арефлексії, розвиток вираженого поліневриту та, навіть, уражень ЦНС (енцефаліт, менінгоенцефаліт).

З боку **ендокринної системи** у хворих при гострому перебігу ЮДМ можуть відзначатися порушення гіпофізарно-надниркової системи, у дівчаток – аменорея.

На особливу увагу заслуговує **антисинтетазний синдром**. Він частіше починається гостро з лихоманки, симетричного неерозивного артриту, інтерстиціального ураження легень, синдрому Рейно, ураження шкіри по типу «руки механіка». В крові у хворих виявляються антитіла Jo-1 (до аміноацилсинтетази тРНК).

Варіанти клінічного перебігу ЮДМ. Захворювання має прогресуючий хвилеподібний перебіг. При адекватному лікуванні можливе досягнення значного поліпшення стану хворої дитини та ремісії хвороби.

Гострий перебіг ЮДМ характеризується бурхливим розвитком, що супроводжується високою лихоманкою, швидко

прогресуючим ураженням поперечно-посмугованих м'язів з вираженим больовим синдромом та слабкістю аж до повної нерухомості, поширеними еритематозними висипаннями на шкірі, прогресуючою дисфагією, дисфонією, ураженнями внутрішніх органів, високою активністю запального процесу та важким станом хворого протягом 3-6 тижнів.

Підгострий перебіг характеризується більш повільним розвитком симптомів. Розгорнута картина хвороби проявляється протягом 3-6 місяців і супроводжується тяжким ураженням м'язів та шкіри, що формується за 1-2 роки від початку захворювання. У хворих мають місце періодичний субфебрилітет, помірна або мінімальна запальна активність, інколи спостерігаються окремі вісцерити. Можливі спонтанні ремісії.

Первинно хронічний перебіг характеризується повільним початком та поступовим прогресуванням провідних симптомів ЮДМ – первинним ураженням шкіри та м'язів, мінімальним залученням до патологічного процесу внутрішніх органів, мінімальним рівнем запальної активності в крові. Клінічно у хворих спостерігається незначна м'язова слабкість, періодичні слабо виражені міалгії, які виникають частіше після фізичного навантаження. У хворих згодом з'являються кальцинати та формуються сухожилково-м'язові контрактури суглобів, порушується їх функція. Характерні атрофічні, дистрофічні та склеротичні зміни у м'язах.

Хронічний перебіг діагностують у дітей з гострим або поступовим початком захворювання, коли в подальшому на фоні його мінімальної активності і зникнення вісцеритів виявляється тривале повільне прогресування шкірно-м'язового синдрому з розвитком атрофії і склерозу м'язів, нерідко у хворих відмічаються гіперкератоз, гіперпігментація шкіри, свербіж. Внутрішні органи практично не залучаються до патологічного процесу.

Таблиця 6.1. Оцінка ступенів активності ЮДМ

Ступінь активності	Клінічні та лабораторні ознаки
III (максимальний)	<ul style="list-style-type: none"> - Фебрильна чи субфебрильна температура тіла - Значно виражена параорбітальна еритема - Судинний стаз з явищами капіляриту долоней і стоп - Вогнищевий чи дифузний набряк шкіри та підшкірної клітковини. - Часто спостерігається суглобовий синдром (артралгії, артрити) - Виражена м'язова слабкість, дуже близька до повної нерухомості з больовим синдромом та набряком уражених м'язів. - Дизартрія, дисфагія, ураження дихальних м'язів - Інтерстиціальне ураження легень, кардит, коронарит, ендокардит, полісерозити. - Трофічні розлади (швидка втрата маси тіла, пролежні, некрози) - ШОЕ > 20 мм/год; КФК – значне підвищення (>10 разів); ЛДГ, АСТ – підвищені; СРБ – значне підвищення.
II (помірний)	<ul style="list-style-type: none"> - Температура тіла нормальна чи субфебрильна. - Шкірний синдром виражений помірно. - М'язова слабкість виражена помірно (обмежує рухливу активність); непостійні міалгії; можливе ураження дихальних м'язів; артралгії; артрити рідко; можливі дисфагія та дизартрія. - Вторинна кардіоміопатія. - Помірне зниження маси тіла. - ШОЕ 10-20 мм/год; КФК – помірне підвищення (>2-3 рази); ЛДГ, АСТ – незначне підвищення; СРБ – помірне підвищення (у 2-3 рази).
I (мінімальний)	<ul style="list-style-type: none"> - Температура тіла нормальна - Неяскрава лілова еритема в ділянці верхніх повік та над суглобами, гіпо- або гіперпігментація шкіри - М'язова слабкість незначна або помірна, проявляється переважно при фізичному навантаженні. Стійкі сухожилково-м'язові контрактури, незначні артралгії. Зрідка гугнявість голосу. - Поступове зниження маси тіла - ШОЕ нормальна або до 15 мм/год; КФК – підвищена незначно; ЛДГ, АСТ – не підвищені; С-РБ – нормальний або незначне підвищення.

При гострому перебігу ЮДМ та високому ступені його активності у дитини може розвинути *міопатичний криз*: вкрай тяжке ураження попереочно-посмугованих м'язів, включаючи дихальні глоткові м'язи та м'язи гортані з некротичним панміозитом в основі, повною нерухомістю хворої дитини, міогенним паралічем дихання та, за відсутності реанімаційної підтримки летальним наслідком.

Діагностичні критерії. Діагностика ЮДМ відбувається відповідно до діагностичних критеріїв ЮДМ запропонованих European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology, 2017 представлено в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2. Діагностичні критерії ЮДМ

<p>ШКІРНІ КРИТЕРІЇ:</p> <p>1.Геліотропні висипання Пурпурно-червона набрякова еритема верхніх повік.</p> <p>2.Ознака Готтрона Пурпурно-червона, атрофічна еритема, що лущиться, розташована на розгинальній поверхні суглобів пальців.</p> <p>3.Еритема шкіри розгинальної поверхні суглобів кінцівок.</p> <p>КРИТЕРІЇ ПОЛІМІОЗИТУ:</p> <p>1.Слабкість у проксимальних групах м'язів верхніх, нижніх кінцівок і тулуба.</p> <p>2.Підвищення рівня сироваткової креатинкінази або альдолази.</p> <p>3.Спонтанні м'язові болі.</p> <p>4.Зміни на електроміограмі. Поліфазні потенціали короткої тривалості, спонтанні фібриляції.</p> <p>5.Позитивний тест па анти-Jol (гістатиділ - т РНК синтетаза) антитіла.</p> <p>6.Недеструктивні артрити й артралгії.</p> <p>7.Ознаки системного запалення - Лихоманка $>37^{\circ}\text{C}$, - Підвищення рівня СРБ, ШОЕ $> 20\text{мм/год}$.</p> <p>8.Дані мікроскопії біопсійного матеріалу. Запальна інфільтрація скелетної мускулатури з дегенерацією і некрозом м'язових фібрил, ознаки активного фагоцитозу і регенерації.</p> <p><i>При наявності одного і більше шкірних критеріїв і не менше 4 критеріїв поліміозиту можна поставити діагноз ДПМ.</i></p>

Верифікації діагнозу ЮДМ сприяють додаткові лабораторні та інструментальні дослідження.

Лабораторні дослідження спрямовані на:

- Оцінку ступеня активності запального процесу в організмі хворої дитини (позитивний СРБ, підвищення ШОЕ);
- Визначення рівня ферментів «м'язового розпаду» (креатинфосфокіназа, лактатдегідрогеназа, аспартаттрансфераза);
- Виявлення у хворих міозит-специфічних аутоантитіл проти ядерних антигенів. Серед міозитспецифічних аутоантитіл найбільш часто виявляються антисинтеазні антитіла проти тРНК синтеаз (Jo-1, PL-7, PL-12), які характерні для ЮДМ з ураженням легень, розповсюдженого поліміозиту. При перехресному синдромі з ознаками ЮДМ та ЮСД і з ураженням внутрішніх органів також виявляються Scl-аутоантитіла.
- Для класичного ЮДМ з вираженим шкірним і м'язовим синдромом специфічним є виявлення анти-Mi-2 антитіл проти білково-ядерного компоненту з невизначеною функцією.
- Позитивний тест на анти-SR P-5-антитіла (до сигнал-розпізнавальних протеїнів) спостерігається при поліміозиті та важкому перебігу хвороби із ураженням серця.
- Анти Rō-52 аутоантитіла є порівняно неспецифічним маркером ЮДМ, що частіше виявляються при запальних міопатіях іншого генезу.

Останнім часом пропонують визначати також низку нових біомаркерів, таких як інтерферон- α , інтерлейкін-6, інтерлейкін-17 та мутації у генах-регуляторах, як потенційні маркери активності ЮДМ та його тяжкого перебігу.

Серед інструментальних досліджень у хворих на ЮДМ велике значення надають нейрофізіологічному (міографічному) та магніторезонансному дослідженням.

МРТ м'язів дає можливість виявити локалізації набряку, вогнищ ЮДМ найбільш доцільних для прицільної біопсії м'язів та електроміографії.

Електроміографія виявляє характерні для ЮДМ зниження амплітуди уражених м'язів, спонтанні фібриляції.

М'язова біопсія (доцільна у періоді активного запалення м'язів) виявляє мононуклеарну інфільтрацію скелетних

м'язів, дегенерацію та вогнища некрозу фібрил, гістологічні прояви активного фагоцитозу та регенерації, явища васкулопатії з ураженням клітин ендотелію. Відмічаються дистрофічні зміни м'язових структур у вигляді розволокнення, втрати поперечної посмугованості, потоншення. Запальна реакція проявляється набряком, вогнищами інфільтрації лімфоцитами та плазматичними клітинами.

Електрокардіографія дозволяє виявити ознаки метаболічних процесів у міокарді, порушення ритму та провідності.

Ехокардіографія допомагає оцінити розширення порожнин серця, потовщення і ізоехогенність стінок, а також зниження скоротливої функції міокарду.

У разі потреби, додатково проводиться:

- **КТ грудної клітки** для виявлення посиленого судинного малюнку та інтерстиціального запалення легень, легеневого фіброзу, можливого формування субплевральних порожнин (булли) та у випадку їх розривів – ознаки пневмотораксу.

- **Спірографія** для оцінки функції зовнішнього дихання та механічної функції грудної клітини, дихальних м'язів і легень.

- **Ультразвукове дослідження м'язів** – оцінка змін архітекtonики м'язових волокон, їх васкуляризації. При гострому захворюванні запалення та набряк м'язів пов'язаний зі збільшенням розміру м'язів та зниженням ехогенності відповідно, тоді як при хронічному захворюванні жирова інфільтрація та атрофія м'язів пов'язані зі зменшенням розміру м'язів та підвищенням ехогенності.

- **Рентгенологічне обстеження** – виявлення кальцифікатів.

- **Денситометрія** для оцінки стану кісткової тканини, виявлення остеопорозу та оцінки його прогресування при застосуванні глюкокортикоїдної терапії.

Схема діагностичного алгоритму ЮДМ запропонована на рисунку 6.1.

Диференційний діагноз. Диференціальну діагностику ЮДМ проводять з великою кількістю захворювань, які супроводжуються синдромом м'язової слабкості (таблиця 6.3).

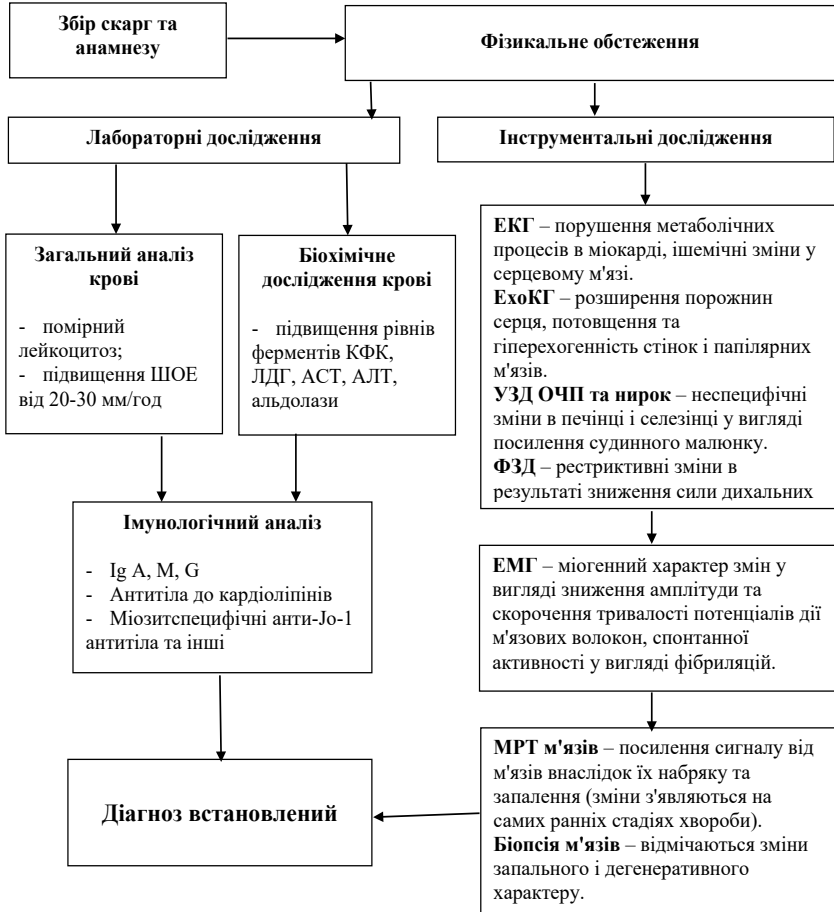


Рисунок 6.1. Схема діагностичного алгоритму ювенільного дерматоміозиту.

Таблиця 6.3. Диференційна діагностика ювенільного дерматоміозиту

Захворювання	Подібність	Відмінності	Додаткові діагностичні методи
Ювенільний поліміозит	М'язова слабкість, дисфагія	<ul style="list-style-type: none"> - Рідко зустрічається у дітей - М'язова слабкість характерна як для проксимальних, так і дистальних відділів кінцівок - Ураження шкіри відсутнє - Перебіг переважно хронічний, погано піддається ГК-терапії - Поліміозит у дітей першого року життя може бути наслідком внутрішньо-утробної інфекції 	Діагноз встановлюється за реультатом біопсії м'язів
Інфекційний міозит	Міалгії, м'язова слабкість	<ul style="list-style-type: none"> - Міалгії та м'язова слабкість протягом 3-5-7 днів, супроводжуються лихоманкою, катаральними та іншими симптомами вірусних і бактеріальних захворювань (грип А, В, кокаві, Covid-19). - Ефективні нестероїдні протизапальні препарати, не потребують імуносупресивної терапії - При стафілококових, стрептококових інфекціях можливі абсцеси м'язів; при трихінельозі супроводжуються лихоманкою, діареєю, набряками обличчя, шиї, еозинофілією 	Серологічні методи діагностики інфекційних захворювань
Нейро-м'язові захворювання та міопатії (міодистрофія Дюшенна, Myasthenia gravis, міотонія	М'язова слабкість	<ul style="list-style-type: none"> - Зміни шкіри відсутні - Міодистрофія Дюшенна відрізняється повільно прогресуючою проксимальною м'язовою слабкістю, відсутністю набряку та ущільнення м'язів. Локалізуються м'язові ураження вибірково - Для Myasthenia gravis характерним є ураження очулярних (птоз, диплопія) та жувальних м'язів - Значне зменшення м'язової слабкості після прийому холінергічних препаратів 	Генетичний аналіз, результати біопсії м'язів

Захворювання	Подібність	Відмінності	Додаткові діагностичні методи
Міозит при інших системних хворобах сполучної тканини (СХСТ)	М'язова слабкість, підвищення в крові ферментів «м'язового розпаду»	<ul style="list-style-type: none"> - Наявність ознак інших СХСТ - Параорбітальний набряк та еритема обличчя можуть нагадувати висип у вигляді «метелика» при системному червоному вовчаку, але вони не мають чітких меж та не піднімаються над поверхнею шкіри. - Для ЮДМ патогномонічні периорбітальний набряк та симптом Готтрона 	<p>Імунологічні лабораторні тести:</p> <ul style="list-style-type: none"> - АТ до двоспиральної ДНК; - Sm-антиген; - Антисинтеазні антитіла; - АТ до топоізомерази (анти-Scl-70) <p>Генетичне обстеження</p>
Осифікуючий прогресуючий міозит (хвороба Мюнхмейера)	Кальцифікація м'язів	<ul style="list-style-type: none"> - Рідкісне спадкове аутосомно-домінантне захворювання, що проявляється фіброзом з кальцифікацією осьових м'язів і призводить до тугоухливості та тяжкої інвалідизації - Процес починається з м'язів шиї та спини, потім розповсюджується на кінцівки 	
Вторинний дерматоміозит при онкологічних захворюваннях	М'язова слабкість, можливі зміни шкіри	<ul style="list-style-type: none"> - М'язова слабкість несиметрична - Зміни шкіри можуть бути відсутні 	КТ, МРТ органів грудної і черевної порожнин, головного мозку
Ендокринопатії (гіпо-, гіпертиреоз; гіпо-, гіперпаратиреоз; цукровий діабет; стероїдна міопатія; хвороба Аддісона)	М'язова слабкість	<ul style="list-style-type: none"> - Наявність симптомів ендокринопатології - Відсутність типових шкірних проявів 	Лабораторні тести, які використовуються в ендокринології
Метаболічні міопатії (хвороби накопичення: глікогенози, мітохондріальні міопатії)	М'язова слабкість	<ul style="list-style-type: none"> - Наявність симптомів метаболічних захворювань та відсутність типових для ЮДМ уражень шкіри 	Генетична діагностика

Лікування пацієнтів з ЮДМ є складною клінічною задачею і проводиться у спеціалізованих багатопрофільних дитячих центрах або лікарнях. Обов'язковим для остаточного встановлення діагнозу, призначення стартової терапії та оцінки відповіді організму хворої дитини є стаціонарний етап лікування.

Основні цілі фармакотерапії:

- досягнення повної клінічної відповіді (відсутність клініко-лабораторної активності протягом не менше 6 місяців на фоні терапії) або ремісії (відсутність клініко-лабораторної активності не менше 6 місяців на тлі відміни терапії);
- виявлення і своєчасне лікування пацієнтів з найбільшим ризиком вісцеритів та ускладнень;
- зниження ризику коморбідних інфекцій.

Основу патогенетичної медикаментозної терапії ЮДМ становлять ГКС.

Системні ГКС (преднізолон, метилпреднізолон) призначають всім хворим у дозах 1-2 мг/кг на добу (по преднізолону). Тривалість прийому не менше 6-8 тижнів. Добову дозу необхідно розділити на 3 прийоми у першу половину дня. При відсутності позитивної динаміки протягом 2 тижнів прийому ГКС, дозу необхідно збільшити, а прийом стартової дози продовжити до 3-4 місяців.

При досягненні терапевтичного ефекту добова доза поступово і дуже повільно зменшується (1/4 від загальної дози) на 2,5 мг на тиждень; наступна 1/4 від загальної дози – по 1,25 мг на тиждень під контролем показників КФК, ШОЕ, СРБ. В подальшому зменшення дози залишається повільним і проводиться до підтримуючої дози 5-10 мг/доба. Відміна ГКС можлива тільки на фоні клініко-лабораторної ремісії протягом не менше 1 року. Тривалість призначення преднізолону складає 3-5 років. Добова доза може бути підвищена при загостренні захворювання. Повна відміна преднізолону допускається лише у періоді стійкої повної клінічної ремісії.

Терапія тяжких випадків ЮДМ починається з внутрішньовенного введення високих доз метилпреднізолону – пульс терапії (10-15 мг/кг маси тіла 2-5 щоденних введень або введення через день).

Показання:

- висока активність хвороби (II-III ступінь, міопатичний криз);
- розповсюджений шкірний синдром;
- виражені явища васкуліту;
- розвиток життєво-загрозливих станів (наростання дисфагії, дихальна недостатність, міокардит, альвеоліт, інтерстиціальне запалення легень).

Для профілактики уражень слизової оболонки шлунку або кишківника при глюкокортикоїдній терапії призначають блокатори H_2 -рецепторів та інгібітори протонної помпи. Приймають таблетки преднізолону необхідно після їжі, додаткова рекомендація – можна запивати відваром насіння льону або вівса.

Серед побічних ефектів дії преднізолону відмічаються затримка росту дитини, ризик стероїдного цукрового діабету, остеопорозу, інфекційних захворювань, підвищений артеріальний тиск.

Для кращого контролю захворювання рекомендується додавання до монотерапії глюкокортикоїдними препаратами препаратів базисної хворобо-модифікуючої терапії – метотрексату або циклоспорину А. Комбінація метотрексату та преднізолону обирається завдяки кращому профілю безпеки.

Метотрексат призначається перорально в дозі 10-20 мг/м² на тиждень (максимальна доза не перевищує 40 мг на тиждень). Ефект метотрексату розвивається через 1-2 місяці лікування, а тривалість прийому становить 1-3 роки до досягнення стійкої клініко-лабораторної ремісії за умови відсутності ускладнень. Для зменшення токсичності метотрексату одночасно призначається фолієва кислота в дозі 5-10 мг на 2-й день після прийому препарату або щоденно по 1 мг, окрім днів прийому метотрексату. Побічні ефекти метотрексату включають нудоту, біль у животі, афтозні виразки у порожнині рота та підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, ГГТ, АСТ).

Циклоспорин А є препаратом другої лінії і призначається коли інші препарати недостатньо ефективні, особливо при ви-

раженому стійкому шкірному синдрому. Рекомендована доза: 5 мг/кг на добу протягом першого місяця, в подальшому - 2 мг/кг маси тіла на добу, тривало.

Препаратом вибору може бути азатіоприн (імуран) в дозі 2-3 мг/кг/добу, (підтримуюча доза 20-50 мг/добу), рекомендовано продовжувати прийом протягом 2-3 років.

При ЮДМ з високою активністю, ураженням легень, міопатичному кризі, важких виразкових ураженнях шкіри розглядається можливість додавання до лікування внутрішньовенного введення циклофосфаміду.

Циклофосфамід у дозі 10 мг/кг маси тіла 1 раз на місяць протягом 6-12 місяців, потім 1 раз на 3 місяці на період 6-12 місяців, далі 1 раз у 6 місяців до стійкої ремісії. За іншою схемою – 500 мг/м² кожні 2 тижні 3 рази, потім 750 мг/м² кожні 3-4 тижні (3-4 введення). Варто відмітити про обережність застосування циклофосфаміду у дітей з ЮДМ, враховуючи виражений руйнівний вплив на репродуктивну систему та кардіотоксичний ефект.

Хворим із резистентністю до основних схем лікування ЮДМ, з провідним синдромом важкого ураження шкіри, дисфагією, приєднанням бактеріальної інфекції, показане застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі по 1-2 г/кг маси тіла щомісяця, або 1 г/кг за 2 дні протягом 3-6 місяців.

В останнє десятиліття для пацієнтів зі стійким до загальноприйнятого лікування перебігом ЮДМ розглядають застосування генно-інженерних біологічних препаратів в якості ад'ювантної терапії.

При тяжкому перебігу ЮДМ можуть бути призначена анти-ФНП-терапія (адалімумаб, інфліксімаб), або препарати, мішенню яких є В-лімфоцити (ритуксімаб), а також інгібітори янус-кінази (тофацитиніб, барицитиніб).

Ефективність та безпечність застосування засобів біологічної терапії при ЮДМ вивчається робочою групою PreSS з другого десятиріччя 21 століття і до сьогодні. На даному етапі активно обговорюються питання щодо формування протоколів лікування тяжкого ЮДМ з відповідними алгоритмами ескалації терапії.

У терапії ЮДМ широко використовуються препарати симптоматичної терапії та терапії супроводу.

При больовому м'язовому та суглобовому синдромі для зняття суб'єктивних відчуттів призначають НПЗП: диклофенак натрію в дозі 2-3 мг/кг маси тіла на добу розділено на 3 прийоми; ібупрофен в дозі 10-15 мг/кг маси тіла на добу розділено на 3-4 прийоми; дітям старше 12 років – німесулід 1,5-2,0 мг/кг розділено на 2 прийоми; мелоксикам (моваліс) в дозі 7,5 мг 1 раз на добу.

Для покращення мікроциркуляції в уражених м'язах та при шкірних проявах ЮДМ призначають судинні препарати (пентоксилін спочатку внутрішньовенно в дозі 20 мг/добу на рік життя в 2 прийоми, при покращенні стану, через 10-12 діб переходять на пероральний прийом тієї ж дози протягом 6-12 місяців; або рекомендують діпіридамом в дозі 5 мг/кг маси тіла на добу до 12 місяців).

Пацієнтам з вираженими метаболічними, трофічними та судинними порушеннями призначають мілдронат в дозі 250 мг 1-3 рази на добу протягом 1 місяця, кардонат по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 1 місяця.

У терапії ЮДМ за показами широко використовують засоби симптоматичної терапії (препарати для лікування остеопорозу, гепатопротектори, вітамінні препарати, препарати гормону росту, тощо).

В комплексі терапевтичних засобів лікар-реабілітолог рекомендує масаж, індивідуально підбираються комплекси фізіотерапевтичних вправ, проводиться навчання дітей та батьків їх виконанню. Фізіотерапевтичні вправи сприяють укріпленню м'язів, підвищенню об'єму рухів в суглобах, нормалізації фізичної активності пацієнтів.

Прогноз захворювання залежить від форми, важкості клінічного перебігу ЮДМ, своєчасного залучення до патологічного процесу життєвоважливих внутрішніх органів, призначення адекватної терапії, комплаєнсу між лікарем, пацієнтом та батьками хворої дитини.

Важка функціональна недостатність при ЮДМ виникає у дітей до 5% випадків. Частота летальних наслідків становить

від 1,5-3% до 10%, високий ризик летальності у пацієнтів з гострим ураженням легень та з важким ураженням нирок, серця.

Спостереження за хворими на ЮДМ проводять в умовах поліклініки. Огляд ревматолога та контроль рівня КФК і показників запальної активності в крові повинні здійснюватися не менше, ніж 1 раз на 3 місяці.

Профілактичні заходи спрямовані на попередження рецидивів захворювання, розвиток ускладнень і полягають у контролі за лікувальними заходами, забезпеченні, за необхідністю, своєчасної госпіталізації або корекції лікування. Вони, також, включають контроль за виконанням і додержанням пацієнтом рекомендацій щодо режиму (індивідуальне навчання, виключення стресових ситуацій, звільнення від щеплень, виконання вправ ЛФК, отримання курсів масажу, санаторно-курортного лікування).

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Яке обстеження підтвердить припущення про діагноз ЮДМ:
 - А. Гострофазові показники
 - Б. Креатинфосфокіназа, лактатдегідрогеназа сироватки крові
 - В. Аутокоагуляційний тест
 - Г. Антинуклеарні антитіла
 - Д. Електрокардіограма
2. Результатом ураження м'язів при ЮДМ може бути все перераховане, окрім:
 - А. М'язової атрофії
 - Б. Кальцинозу
 - В. Фіброзного міозиту
 - Г. Амліодозу
 - Д. Некрозу м'язових фібрил
3. Патогномонічною ознакою ЮДМ є:

- А. Параорбітальний набряк з «геліотропною» еритемою верхніх повік і синдромом Готтрона
- Б. Еритема на відкритих ділянках шкіри
- В. Пойкілодермія
- Г. Алопеція
- Д. Синдром Рейно

4. Рентгенологічні ознаки ураження суглобів при ЮДМ наступні:

- А. Остеоліз
- Б. Зменшення товщини субхондральних пластинок
- В. Остеосклероз
- Г. Узури.
- Д. Рентгенологічні зміни суглобів не характерні

5. Періорбітальна еритема є одним з критеріїв діагностики одного з перерахованих нижче захворювань:

- А. Ревматичної поліміалгії
- Б. Системної склеродермії
- В. Ювенільного дерматоміозита
- Г. Гострої ревматичної лихоманки
- Д. Системного червоного вовчак

6. При якому захворюванні виявляється еритема шкіри декольте у формі літери «V»:

- А. Системний червоний вовчак
- Б. Системна склеродермія
- В. Ювенільний ідеопатичний артрит
- Г. Ювенільний дерматоміозит
- Д. Вузликовий періартеріт

7. Ознака Готтрона це:

- А. Еритема на обличчі
- Б. Кільцевидна еритема
- В. Фіолетові папули та бляшки на дрібних суглобах рук, ліктів і колін
- Г. Навколони́гтьові капілярні зміни

Розділ 6. Ювенільний дерматоміозит

Д. Вовчаковий «метелик»

8. Підвищення яких аутоантитіл не є специфічними для ЮДМ:

А. Гістиділ-т РНК синтетазні антитіла (анти-Jo-1)

Б. АНА (антинуклеарні антитіла)

В. Анти-Mi-2

Г. Анти-SRP антитіла

Д. Анти-NXP2 (p140/MJ)

9. Які форми клінічного перебігу не характерні для ЮДМ:

А. Латентна

Б. Гостра

В. Підгостра

Г. Первинно-хронічний

Д. Хронічна (з гострим початком)

10. Для якого захворювання патогномонічним є псевдобульбарний синдром:

А. Ювенільний ідіопатичний артрит

Б. Системна склеродермія

В. Ювенільний дерматоміозит

Г. Системний червоний вовчак

Д. Гостра ревматична лихоманка

ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Б	Г	А	Д	В	Г	В	Б	А	В

РОЗДІЛ 7

Ювенільна системна склеродермія

Ювенільна системна склеродермія (ЮССД) – прогресуюче полісиндромне захворювання сполучної тканини з початком у віці до 16 років, із характерним ураженням шкіри, судин, опорно-рухового апарату і внутрішніх органів (легені, серце, шлунково-кишковий тракт, нирки), в основі якого лежать порушення мікроциркуляції, аутоімунний запальний процес та генералізований фіброз.

Код за МКХ-10: М34.9; **МКХ-11:** 4А42.

Епідеміологія. Поширеність склеродермії серед дорослих складає 17,6 випадків на 100 000 населення, захворюваність – в середньому 1,4 на 100 000. Захворюваність дітей на ЮССД коливається в межах від 0,3 до 3 випадків на 100 000 дитячого населення, з найбільшою частотою хвороба виявляється у 15-17-річних дітей – 4,3-5,9 випадків на 100 000 населення. Середній вік дебюту 7-8 років. Зустрічаються випадки початку захворювання на першому році життя. Дівчатка хворіють у 2-4 рази частіше, але до 8 років частота ЮССД у хлопчиків і дівчаток майже однакова.

В останні десятиліття склеродермія у дітей виявляється частіше, що пов'язано з тенденціями до зростання первинної захворюваності та удосконалення її діагностики.

Розповсюдженість ЮССД за даними Міжнародного реєстру рідкісних захворювань (ORPHA) складає 1-5 випадків на 10 000 дитячого населення.

Етіологія склеродермії (ССД) остаточно не з'ясована. Вважають, що захворювання розвивається при взаємодії прововуючих факторів та спадкової схильності.

Генетична обумовленість ССД підтверджується підвищеною її частотою у родичів пробандів і монозиготних близнюків, наявністю хромосомних аномалій у більш ніж 90% хворих, а також асоціацією хвороби з наявністю у пацієнтів окремих

антигенів системи гістосумісності HLA (A9, B8, B35, DR1, DR3, DR5). Ця асоціація особливо виражена з гаплотипом B8/DR3 та німими алелями в C4A-локусі.

Вагомим фактором високого ризику розвитку ССД вважають асоціацію локусів HLADRB1*1104, DQA1*0501; DQB1*0301 і RPTN22, NLRP1, STAT1.

Провокуючими інфекційними чинниками захворювання є віруси, зокрема групи ретровірусів і герпесвірусів. Найважливіші серед них – цитомегаловірус (ЦМВ), вірус Епштейн-Барр (EBV) і парвовірус В19.

До тригерних факторів відносять переохолодження, інсоляції, стреси, травми, вакцинації, ендогенні ендокринні зсуви в організмі. Обговорюється тригерна значущість хімічних речовин, різних забруднювачів навколишнього середовища, прийому окремих ліків.

Патогенез склеродермії складний. В основі лежать порушення імунітету, мікроциркуляції, процесів колагено- і фіброзоутворення, які взаємодіють на рівні імунокомпетентних, ендотеліальних клітин, фібробластів, клітин крові і рецепторно-лігандних систем (молекули клітинної адгезії, фактори росту, цитокіни).

Серед порушень імунітету спостерігаються сенсibiliзація лімфоцитів до антигенів шкіри, активація моноцитів і макрофагів, а також Т-клітинна активація та дисрегуляція системи Т-хелперів (Th1, Th2), дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій зі зменшенням кількості Т-супресорів.

Внаслідок активації клітин імунної системи (макрофагів і лімфоцитів) підвищується продукція різних медіаторів (ФНП, лімфотоксинів), факторів росту (TGFB, PDGF, CTGF, VEGF), інтерферонів (IFN- α ; IFN- β) та окремих ферментів (аргіназа 1).

Цитотоксичні лімфоцити пошкоджують ендотеліальні клітини, що призводить до адгезії та агрегації тромбоцитів, активації згортання крові, вивільнення медіаторів запалення та підвищення проникності судинних стінок з периваскулярною інфільтрацією. Порушення мікроциркуляції викликає проліферацію гладком'язових клітин, гіперплазію інтими та звуження судинного просвіту, деформацію капілярних стінок

та стаз крові. Через ці мікроциркуляторні порушення, активацію гемостазу та судинний спазм, в якому беруть участь вазоактивні субстанції (наприклад, ендотелін-1), дефіцит судинорозширюючих нейропептидів та активацію тромбоцитів з підвищенням рівня тромбоцитарного фактора росту, виникають ішемічно-некротичні ураження тканин і органів.

Гіперпродукція активованими лімфоцитами цитокінів (IL-1, IL-4, IL-6 та ін.) стимулює проліферацію В-лімфоцитів з посиленням синтезу аутоантитіл, зокрема антинуклеарних антитіл (антицентромерних, анти Scl-70, антицентріольних)

Прозапальні цитокіни групи ФНП та інші медіатори запалення, такі як різні фактори росту та хемокіни, стимулюють проліферацію фібробластів і пригнічують їх апоптоз. В результаті активної синтетичної діяльності фібробластів відбувається посилений синтез колагену I та III типів і компонентів міжклітинного матриксу, що призводить до розвитку локалізованого або генералізованого фіброзу при склеродермії. Відкладення колагену, гіалуронової кислоти, глікозаміногліканів і фібронектину створює товсту і жорстку сполучну тканину, яка порушує нормальну структуру і функцію шкіри та інших тканин і органів.

Патоморфологія. Гістологічне дослідження біоптатів шкіри на ранніх стадіях захворювання показує збільшення кількості Т-лімфоцитів, моноцитів, плазматичних і тучних клітин у нижніх шарах дерми уражених ділянок. На пізніх стадіях спостерігається витончення епідермісу, а у дермі з'являються потовщені гомогенні пучки колагену, які проростають у підшкірну клітковину, зрощуючи шкіру з нею та іншими підшкірними тканинами, такими як м'язова та кісткова.

При ураженні шлунково-кишкового тракту (ШКТ) біоптати демонструють витончення слизової оболонки стравоходу і підвищений вміст колагену у власній пластинці слизової та підслизовому прошарку. Власна пластинка слизової оболонки стравоходу та інших відділів ШКТ інфільтрована лімфоцитами та плазматичними клітинами. У м'язовій оболонці спостерігаються фіброзні переродження і атрофія м'язів. Атрофія м'язової оболонки товстої кишки сприяє формуван-

ню дивертикулів. Також спостерігається розширення окремих ділянок ШКТ.

Ураження легень характеризується дифузним інтерстиціальним і перибронхіальним фіброзом, проліферацією епітелію бронхів і потовщенням стінок альвеол. Розрив стінок альвеол може призводити до утворення дрібних кіст і бульозної емфіземи.

При ССД з ураженням серця ознаки фіброзу та порушення мікроциркуляції виявляються у всіх оболонках серця: міокарді, ендокарді, перикарді. У міокарді спостерігається дегенерація кардіоміоцитів і інтерстиціальний фіброз, а в деяких випадках – ознаки фібринозного перикардиту, фіброзу провідникової системи серця і потовщення стінок дрібних коронарних артерій.

Гістологічне дослідження нирок вказує на гіперплазію інтими міждолькових артерій, фібриноїдний некроз клубочків і артеріол, а також потовщення базальної мембрани клубочків.

При ураженні суглобів – визначається набряк, інфільтрація лімфоцитами та плазматичними клітинами синовіальної оболонки, відкладення в ній фібрину та, на пізніх стадіях хвороби, – фіброз синовіальної оболонки. Ураження м'язів гістологічно проявляється інтерстиціальною та периваскулярною лімфоцитарною інфільтрацією, дегенерацією м'язових волокон, інтерстиціальним фіброзом.

Класифікація. Класифікації ССД для дітей не існує. В повсякденній клінічній практиці використовують робочу класифікацію ССД, яка розроблена для дорослих (Таб.7.1).

Таблиця 7.1. Класифікація ССД

Клінічна форма	Характерні ознаки
Дифузна форма	<ul style="list-style-type: none"> - генералізоване ураження шкіри кінцівок, обличчя та тулуба протягом 1 року з початку захворювання; синдром Рейно (одночасно або після ураження шкіри); - ранній розвиток вісцеральної патології (інтерстиціальне ураження легень, ураження ШКТ, міокарда, нирок); - значна редукція капілярів нігтьового ложа з формуванням аваскулярних ділянок (за даними капіляроскопії нігтьового ложа); - виявлення антитіл до топоізомерази-1 (Scl-70).
Лімітована форма	<ul style="list-style-type: none"> - тривалий період ізольованого синдрому Рейно; - ураження шкіри, обмежене ділянкою обличчя, кистей і стоп; - розвиток легеневої гіпертензії, ураження травного тракту, телеангіектазії, кальциноз, CREST-синдром (С – кальциноз, R – синдром Рейно, E – езофагіт, S – склеродактилія, T – телеангіектазії) - розширення капілярів нігтьового ложа без виражених аваскулярних ділянок; - виявлення антицентромерних антитіл (АЦА)
Перехресна форма	<ul style="list-style-type: none"> - сполучення ознак ССД і іншими системними захворюваннями сполучної тканини (дермато/поліміозит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін.): ССД-СЧВ, ССД-РА, ССД-ДМ/ПМ.
Ювенільна склеродермія	<ul style="list-style-type: none"> - початок хвороби до 16 років; - ураження шкіри нерідко за вогнищевим або лінійним типом (геміформа); - схильність до утворення контрактур, можливі аномалії розвитку кінцівок.
Вісцеральна форма	<ul style="list-style-type: none"> - відсутність ущільнення шкіри; - синдром Рейно; - ознаки легеневого фіброзу, гострої склеродермічної нирки, ураження серця і ШКТ; - виявлення антинуклеарних антитіл (Scl-70, антицентромерні антитіла).
Індукована склеродермія	<ul style="list-style-type: none"> - поширене, частіше дифузне, ураження шкіри (індурація), іноді в поєднанні з судинною патологією, що розвивається після впливу хімічних та інших факторів зовнішнього середовища.
Пресклеродермія	<ul style="list-style-type: none"> - клінічно ізольований синдром Рейно в поєднанні з капіляроскопічними змінами та/або імунологічними порушеннями, характерними для ССД

Класифікація ССД за варіантами перебігу:

- *Гострий (злоякісний), швидкопрогресуючий* (генералізований фіброз): дифузний фіброз шкіри, фіброз легеневої тканини, судинна патологія (склеродермічна нирка) у перші 2 роки від початку захворювання, висока летальність (сучасна адекватна терапія значно поліпшує прогноз).

- *Підгострий, помірно прогресуючий*: характерні прояви аутоімунного запального процесу (щільний набряк шкіри, артрит, міозит), можливі ознаки overlap-синдрому.

- *Хронічний, повільно прогресуючий*: переважає судинна патологія – в дебюті захворювання тривалий синдром Рейно з поступовим розвитком помірних шкірних змін (лімітована форма), поступовий розвиток ознак судинних ішемічних розладів, вісцеральної патології органів ШКТ, нирок, серця, легень.

Прогноз підгострого і хронічного варіантів перебігу ССД більш сприятливий, порівняно з гострим варіантом.

Класифікація ССД за стадіями:

I (початкова): характеризується 1-3 локалізаціями (синдром Рейно, суглобовий синдром, щільний набряк окремих ділянок шкіри, інколи – окремі вісцерити);

II (генералізована): відображає системний, полісиндромний характер процесу: індурація шкіри, контрактури, полівісцеральна патологія;

III (термінальна): розвивається недостатність одного або декількох життєво важливих органів, залучених до патологічного процесу (легені, серце, нирки).

Класифікація ССД за активністю процесу:

I – мінімальна, спостерігається при хронічному та підгострому перебігу хвороби в разі досягнення ефекту від лікування;

II – помірна, спостерігається при підгострому або загостренні хронічного перебігу захворювання;

III – висока, властива гострому і підгострому перебігу ювенільної системної склеродермії.

Приклад формулювання клінічного діагнозу. Ювенільна системна склеродермія, дифузна форма, гострий перебіг, II

стадія. Активність III. Щільний набряк/індурація шкіри (тулуба та верхніх кінцівок). Синдром Рейно II ступеня. Ураження стравоходу (гіпотонія), початковий інтерстиціальний фіброз легень.

Клінічні симптоми захворювання. ЮССД на відміну від склеродермії у дорослих має ряд клінічних особливостей. У дітей переважають вогнищеві ураження шкіри. Часто їх появі передують довготривалий стертий або помірно виражений синдром Рейно. Суглобовий синдром виявляється більш часто і супроводжується поступовим розвитком стійких контрактур та уражень м'язів і сухожилків.

Вісцеральна симптоматика бідна, в основному проявляється функціональними змінами органів і систем. Захворювання має переважно хронічний перебіг з помірною або маловиразною активністю аутоімунного процесу, можлива стійка ремісія протягом декількох років без прогресування процесу.

Синдром Рейно – найбільш ранній і типовий прояв ЮССД, характеризується періодичним спазмом дрібних артерій пальців і кистей рук, пальців ніг та стоп. З прогресуванням патологічного стану спазм судин розповсюджується на підборіддя, кінчик носа, вуха, губи, язик. Хворі скаржаться на відчуття похолодання, оніміння даних ділянок, суттєве зниження чутливості.

Вазоспастичний криз виникає або посилюється під впливом холоду та емоційного стресу, проявляючись послідовною зміною кольору шкіри: спочатку побіління, потім ціаноз і почервоніння. Після завершення спазму шкіра стає червоною або рожевою, і з'являється біль. Вазоспазм може тривати від кількох хвилин до кількох годин. Можлива вісцеральна локалізація синдрому, коли подібні до синдрому Рейно зміни відбуваються в судинах практично всіх органів.

Ураження шкіри є класичним клінічним проявом захворювання, спостерігається майже у всіх пацієнтів і проходить **три стадії розвитку** – щільного набряку, індурації та атрофії. Можлива будь-яка локалізація даних уражень: на кінцівках, обличчі, тулубі, сідницях.

Перша стадія пов'язана із запаленням усередині шкіри, проявляється її набряком. В ділянках ураження кистей, особливо пальців, спостерігається їх потовщення та збільшення. Шкіра стає напруженою, блискучою, не збирається в складку, набуває воскового кольору, при натискуванні не залишається сліду (неямковий набряк), хворий може відчувати свербіж, біль, спостерігається випадіння придатків шкіри. При хронічному перебігу ця стадія може бути довготривалою.

У другій пролонгованій фіброзній стадії – відбувається поступове затвердіння (індурація) шкіри пальців, яке може супроводжуватись виразками та рубцями на їх кінчиках. В подальшому розвиваються згинальні контрактури, склеродактилія, акросклероз, остеоліз і укорочення пальців. При ураженні ділянок шкіри тулуба спостерігається зміна забарвлення шкіри, чергування ділянок гіперпігментації та депігментації («синдром брудної шкіри»), з'являються телеангіоектазії – судинні зірочки на шкірі грудей, шиї. При хронічному перебігу у хворих поступово розвивається атрофія шкіри, її стоншення та натягнення. Відмічається стоншення губ і носа. Деформація носа нагадує «пташиний дзьоб», з'являються кисетоподібні зморшки навколо рота, розвивається мікростомія (аномально маленький рот). Склероз і потовщення шкіри, спотворюється обличчя, формується його маскоподібність. На голові у ділянках ущільнення шкіри атрофуються потові залози, виникають вогнища алопеції.

При тривалому перебігу хвороби може зустрічатися підшкірний і внутрішньошкірний кальциноз – відкладення кальцію у вигляді вузликів (кальцинатів) підшкірно в місцях розгинальних поверхонь міжфалангових, ліктювих, колінних суглобів, по ходу фасцій та сухожиль.

Остання та рідкісна стадія ураження шкіри при ССД включає процес пом'якшення шкіри, коли поверхневі шари шкіри можуть з часом розм'якшуватись, але фіброзні підшкірні її ураження залишаються.

Залежно від ступеня розповсюдженості уражень шкіри виділяють **лімітовану, обмежену** (ураження шкіри обличчя та кистей рук) і **дифузну форми** ССД (процес розповсюджу-

ється на тулуб, сідниці, нижні кінцівки).

Ураження слизових оболонок (хронічний кон'юнктивіт, атрофічний риніт, стоматит) у дітей зустрічається рідко.

Суглобово-кістково-м'язовий синдром – при ССД спостерігається у наступних варіантах:

- поліартралгії;
- склеродермічний поліартрит із переважанням фіброзно-індуративних змін;
- поліартрит із розвитком контрактур.

При **ураженні суглобів**, внаслідок локального ущільнення шкіри, сухожилків в навколосуглобових ділянках, спостерігається пальпаторна крепітація, розвиваються згинальні контрактури. Припухлість, підвищення температури шкіри над суглобами, синовіїти у хворих відсутні. Присутність таких симптомів може свідчити про наявність синдрому Шарпа – змішане захворювання сполучної тканини, яке проявляється поєднанням ССД з СЧВ, ревматоїдним артритом, ДМ.

Ураження м'язів у дітей проявляється помірним фіброзом, атрофією та незначною слабкістю в ділянках плечового і тазового поясів, а також в дистальних відділах кінцівок, що поєднується з контрактурами та зменшенням рухливої активності хворих.

Одним з поширених клінічних проявів ССД у дітей є **ураження ШКТ**. Найчастіше вони проявляються езофагеальною дисфункцією, змінами моторики та прохідності тонкої і товстої кишки, гіпотонією товстого кишечника. У хворих при горизонтальному положенні внаслідок гіпотонії стравоходу спостерігається гастроєзофагальний рефлюкс з потраплянням вмісту шлунка до стравоходу. Виникає подразнення слизової оболонки стравоходу, можуть з'являтися ерозії та виразки, є ризик аспірації. Пацієнти відчувають печію, дискомфорт у верхніх ділянках живота.

Фіброзування гладкої мускулатури стравоходу сприяє утворенню стриктур, звуження в нижній третині та розширення у верхніх відділах стравоходу, у хворих утруднюється ковтання і проходження їжі, особливо твердої. Ураження товстої кишки сприяє порушенню акту дефекації, виникненню закрепів.

Такі зміни з боку ШКТ у пацієнтів з ССД пов'язані з наявністю ураження судин, ішемії і пошкодження іннервації м'язової тканини в різних відділах стравоходу та кишечника.

Ураження легень у дітей зі склеродермією зустрічається з меншою частотою, ніж у дорослих. Зазвичай на початковій стадії ССД у хворих спостерігаються незначні клінічні прояви ураження легень або їх повна відсутність. Проте, при проведенні спірографії виявляються функціональні порушення зі зниженням життєвої ємності та залишкового об'єму легень.

При хронічному або підгострому перебігу захворювання симптоми ураження легень поступово збільшуються. У хворих з'являється періодичний сухий кашель, задишка при фізичному навантаженні та інколи у спокої, посилюється загальна слабкість.

При проведенні рентгенографії органів грудної клітини виявляються ознаки «матового скла», перебудови легеневої тканини від легкої сітчастості до дифузного сітчатого пневмофіброзу, або базального кістоподібного пневмосклерозу з розвитком вікарної емфіземи.

За даними УЗД – візуалізуються потовщення плеври.

Основним методом діагностики легеневих проявів ССД, в останній час, вважається КТ легень високої роздільної здатності.

До особливостей пневмофіброзу при ССД відносять високий ризик дуже швидкого розвитку легеневої гіпертензії, пов'язаний з ураженням судинного русла легень і прогресуючим ураженням інтерстицію.

При гострому тяжкому перебігу дифузної форми захворювання можливий розвиток первинної альвеолярної гіпертензії, що є найчастішою причиною летальності при ССД.

При хронічному та підгострому пролонгованому перебігу хвороби фіброзні зміни в легенях призводять до вторинної легеневої гіпертензії.

Склеродермічне **ураження серця** обумовлене фібро-склеротичними змінами серцевого м'язу, фіброзними ураженнями коронарних артерій, перикарду та ендокарду. Клінічно залучення в патологічний процес серця відбувається дуже підступ-

но, найчастіше проявляється тахікардією, поганою переносимістю до фізичного навантаження, швидкою втомлюваністю, появою задишки та набряків. Більш часто випадки ураження серця відмічаються при дифузній формі ССД, можуть спостерігатися навіть у дітей раннього віку.

На ЕКГ визначаються тахіаритмія, внутрішньошлуночкова та предсердно-шлуночкова блокади, екстрасистолія.

Ехокардіографічно виявляють зміни скоротливої здатності міокарда, зниження ФВ, розширення порожнин шлуночків та вторинна недостатність клапанів. При ураженні коронарних судин можливі епізоди стенокардії, особливо під час виконання фізичних навантажень.

КТ допомагає оцінити морфологію та функцію серця, візуалізувати фіброз перикарда і випіт, МРТ серця призначається з метою оцінки фіброзу та діастолічної недостатності.

Ураження серця при склеродермії є основною вісцеральною ознакою і головною причиною раптової смерті при цій патології.

Ураження нирок у пацієнтів з ССД спричинено склеротичним ураженням судин. Судинний фіброз у нирках швидко призводить до пошкодження клубочків і порушення клубочкової фільтрації. Склеродермічна нефропатія проявляється протеїнурією, гематурією, підвищенням рівня креатиніну, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, артеріальною гіпертензією та можливою нирковою недостатністю. Швидко прогресуючий дифузний гломерулонефрит вказує на системний швидкопрогресуючий перебіг ССД та значно погіршує його прогноз.

Ураження нервової системи у хворих на ССД проявляється у вигляді полінейропатій. Центральна нервова система у дітей уражається рідко, в окремих випадках можлива поява ознак менінгоенцефаліту.

Ураження ендокринної системи можуть проявлятися зменшенням функції щитовидної залози (тиреоїдит Хашимото), затримкою та порушенням статевого розвитку дітей.

Із **загальних симптомів** у хворих на ССД спостерігаються схуднення, особливо в стадії генералізації процесу,

астенізація, психоемоційна лабільність та підвищена стомлюваність.

Останніми десятиріччями науковці описують склеродермію терміном «системний склероз» (за класифікацією МКХ-11, код 4A42), що є аутоімунним захворюванням сполучної тканини невідомого походження. Це захворювання характеризується надмірним відкладенням колагену в шкірі та багатьох внутрішніх органах, вираженими фібропроліферативними змінами в мікроциркуляторному руслі та численними порушеннями гуморального і клітинного імунітету.

За визначенням Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAR) та Американського коледжу ревматологів (ACR), **системний склероз** – це складне і гетерогенне захворювання, що варіює за клінічними видами від обмеженого ураження шкіри (обмежений системний склероз) до форм з поширеним склерозом шкіри та тяжким, часто прогресуючим ураженням внутрішніх органів (дифузний системний склероз), а іноді і з раптово блискавичним перебігом (фульмінантний системний склероз).

Системний склероз у дітей, який розвивається до 16 років (код 4A42.0), має свої особливості: ураження внутрішніх органів зустрічається рідше, проте артрит і міозит виникають частіше, ніж у дорослих.

Іншою формою склеродермії у дітей є локалізована, яка представлена тільки ураженнями шкіри і може виникати у кількох варіантах.

Найбільш частою формою локалізованої ССД у дітей є морфея з наступними клінічними формами: лінійна, генералізована та пансклеротична.

Морфея (МКХ-XI, EB61) – це форма захворювання, при якій на обмежених ділянках тіла, зазвичай на тулубі, з'являються затверділі воскові бляшки, часто з фіолетовою облямівкою. Залежно від розташування бляшок, у пацієнта можуть зменшуватися додатки шкіри, такі як волосяні фолікули, потові та сальні залози.

Морфея має два різновиди – поверхневу і глибоку. Поверхнева форма є найпоширенішою формою локалізованої

склеродермії у дорослих, тоді як у дітей вона зустрічається лише у 30% випадків. Глибока форма морфеї діагностується значно рідше, у менш ніж 5% випадків. Ця форма може бути без видимих змін поверхневих структур шкіри і характеризується ураженням глибших шарів сполучної тканини, а саме – підшкірної жирової клітковини, фасції, м'язів.

Лінійна форма морфеї (ЕВ61.1) – ураження нагадує смугу потовщеної шкіри, яка зазвичай локалізується на верхній або нижній кінцівці.

Різновидом лінійної форми є склеродермія за типом «en coup de sabre» («удар шаблею») (шифр ЕВ61.1), при якій ураження з'являються на скальпі і нагадують за формою шабельні шрами. Станом, спорідненим із типом «en coup de sabre», є прогресуюча атрофія обличчя (синдром Паррі-Ромберга), коли має місце первинна трансформація залучених в патологічний процес підшкірної клітковини м'язів і кісток з одного боку голови. Дана форма часто супроводжується появою вогнищевої алопеції, супутніми патологічними змінами з боку центральної нервової системи (скарги на головний біль, синкопальні стани), ураженнями органів зору, зубів, щелеп.

Генералізована форма морфеї (шифр ЕВ61.У) – варіант, коли ураження охоплюють декілька частин тіла (принаймні дві анатомічні ділянки) і є набагато більшими та більш дифузними. Характеризується наявністю 4 або більше вогнищ розміром більше 3 см в діаметрі. Вогнища часто розташовуються симетрично, але можуть зливатися в більші утворення. При цьому бляшки можуть перебувати на різних стадіях розвитку патологічного процесу – від гіперемії з пігментацією до атрофії.

Пансклеротична склеродермія – дуже рідкісна, але найважча форма локалізованої склеродермії. Вона характеризується поширеним ураженням усіх шарів шкіри тулуба, кінцівок, обличчя і голови, залишаючи інтактними лише кінчики пальців рук і ніг. Відсутність ураження внутрішніх органів допомагає відрізнити пансклеротичну склеродермію від системної. Ця форма зазвичай зустрічається у дітей, має стійкий до терапії перебіг і швидко прогресує.

Діагностика склеродермії базується на врахуванні клінічних симптомів, результатів лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів.

До великих клінічних критеріїв ССД за FCR (1980) віднесено проксимальну склеродермію, симетричне потовщення та індурацію шкіри пальців і шкіри проксимальніше п'ясково-фалангових і плюснево-фалангових суглобів.

До малих критеріїв – склеродактилію, остеоліз кінчиків пальців, фіброз базальних відділів легень. При наявності одного великого, або двох малих критеріїв можна поставити діагноз ССД.

Лабораторна діагностика. Зміни в результатах загального аналізу крові є неспецифічними, що можуть свідчити про системний запальний процес в організмі: наявність гіпохромної анемії, незначний або помірний тромбоцитоз, підвищення ШОЕ у більшості випадків незначне, або помірне і не є маркером активності.

У частини дітей при біохімічному аналізі крові виявляють гіперпротеїнемію (>85 г/л), гіпергаммаглобулінемію ($>23\%$), підвищення рівня СРБ (>5 нг/л).

Загальний аналіз сечі відображає функціональний стан нирок. Так, при їх ураженні спостерігається гематурія, протеїурія, виразність яких корелює із ступенем ураження цих органів.

Важливе діагностичне значення при склеродермії має імунологічне дослідження крові та виявлення склероспецифічних аутоантитіл. У пацієнтів з дифузною формою склеродермії та гострим перебігом хвороби часто виявляються антитіла до топоізомерази (анти-Scl-70). Антицентромерні антитіла (ACA) більш характерні для пацієнтів з обмеженою формою склеродермії. Антитіла до РНК-полімерази III, як правило, знаходять у хворих з дифузною формою ССД та змішаними формами захворювання (overlap-синдром).

При імунологічних дослідженнях досить часто у дітей визначаються антинуклеарні антитіла (ANA).

РФ і антифосфоліпідні антитіла (АФА) в крові присутні значно рідше і визначаються у пацієнтів з комбінацією ССД з

синдромом Шегрена або ревматоїдним артритом. Концентрації ЦІК підвищуються майже у 1/3 дітей з ЮССД переважно на ранніх стадіях хвороби.

Виявлення склеродермоспецифічних аутоантитіл до різних антигенів дозволяє не тільки встановленню діагнозу ССД, але і визначення прогнозу щодо залучення внутрішніх органів до патологічного процесу (Таб. 7.2).

Таблиця 7.2. Аутоантитіла в сироватці крові при ССД

Антиген	Орієнтовна частота, %	Клінічні асоціації	Залучення органів
Scl-70 (топоізомераза-1)	10-40	dcSSc	Фіброз легень, ізольована легенева гіпертензія (вірогідна)
Центромер	15-40	lcSSc	Легенева гіпертензія, захворювання стравоходу
РНК-полімераза III	4-25	dcSSc	Нирки, шкіра, злаякісні утворювання
U3 RNP (фібриларин)	1-5	dcSSc	Легенева гіпертензія, м'язи
PM-Scl	3-6	overlap, змішане	М'язи
U1 RNP	5-35	lcSSc, негроїдна раса, overlap з поліміозитом	М'язи
Th/To	1-7	lcSSc	Легенева гіпертензія, фіброз легень, хвороби тонкої кишки
Anti-U11/U12	1-5	lcSSc та dcSSc	Фіброз легень
Anti-Ku	1-3	overlap	М'язи, суглоби, overlap з системним червоним вовчаком

Для оцінки ступеня уражень внутрішніх органів проводять інструментальні дослідження (Таб.7.3).

Таблиця 7.3 Інструментальні дослідження внутрішніх органів при ССД

Досліджуваний орган	Вид ураження	Дослідження
Стравохід	Гіпотонія, рефлюкс-езофагіт, стриктури	Ендоскопія, рентгенографія, манометрія, рН-метрія
Шлунок	НПЗП-індукована виразка, парез	Сцинтиграфія, ендоскопія
Тонкий кишечник	Гіпотонія, НПЗП-індукована виразка, дисбіоз	Оглядова рентгенографія, рентген-контрастне дослідження, дихальний водневий тест
Товстий кишечник	Гіпотонія, псевдо-дивертикули, псевдообструкція	Оглядова рентгенографія, ірієнографія
Аноректальний відділ	Ураження сфінктеру	Манометрія
Легені	Інтерстиціальний фіброз, легенева гіпертензія	Рентгенографія, спірографія, сцинтиграфія, КТ
Серце	Аритмії, вогнищевий фіброз, дисфункція міокарда, перикардит	ЕКГ, холтеровське моніторування ЕКГ, Ехо-КГ, рентгенографія
Нирки	Склеродермічний нирковий криз	Добове моніторування АТ, УЗД

Значну діагностичну інформаційність, навіть на ранніх стадіях ЮССД, має *морфологічне дослідження* біоптатів шкіри. Характерними для ЮССД є виявлення в біоптатах явищ запальної мононуклеарної інфільтрації, найбільш вираженої в глибоких шарах дерми та навколо судин, призводить до подальшого розвитку фіброзу та склерозу дерми, атрофії епідермісу та додатків шкіри, а також фіброзу і облітерації судин малого діаметру.

Капіляроскопія значно сприяє ранньому діагностуванню склеродермії, виявляючи патологічні зміни капілярів нігтьового ложа у вигляді їх розширення та звитості, а також краєвої редукції (відсутність кровотоку, «аваскулярні» поля). На ранніх стадіях хвороби переважає розширення діаметру судин, тоді як на пізніших стадіях відбувається їх редукція і виник-

нення безсудинних полів.

Для оцінки швидкості кровообігу в артеріях і венах, стану стінок судин, ступеню їх стенозу на ранніх стадіях хвороби, також використовується *доплерографія судин* різних органів та ділянок тіла.

У рекомендаціях з діагностики ССД у дітей передбачено можливість використання клінічних критеріїв, розроблених для дорослих пацієнтів з ССД, оскільки клінічні прояви і маркери хвороби залишаються однаковими незалежно від вікових особливостей.

Діагноз ССД у дорослих встановлюється при бальному підрахунку максимально чутливих та специфічних критеріїв, які були сформовані ACR та EULAR наприкінці 20 і початку 21 тисячоліття, оновлені та опубліковані у 2013 році і наведені в таблиці 7.4.

Таблиця 7.4. Діагностичні критерії ССД (ACR/EULAR, 2013)

№	Критерії	Бали	Коментар
1	Ущільнення та потовщення шкіри обох рук, що тягнеться проксимально до п'ястно-фалангових суглобів	9	Наявність цього критерію достатньо для встановлення діагнозу
2	Потовщення (набряк) шкіри пальців	2	У випадках, коли спостерігаються обидва симптоми, при підрахунку враховують лише максимальний результат
3	Склеродактилія (дистальніше п'ястно-фалангових суглобів, але проксимальніше проксимальних міжфалангових суглобів)	4	
4	Пошкодження кінчиків пальців: - виразки - рубчики	2 3	
5	Телеангіектазії	2	
6	Капіляроскопічні зміни	2	
7	Легенева артеріальна гіпертензія та/або інтерстиціальна хвороба легень	2	
8	Феномен Рейно	3	
9	Аутоантитіла, які характерні для системної склеродермії: - антицентромерні (anti-CENP-B, -A, -C, or-D) - АТ до топоізомерази I (anti-Scl-70) - АТ до РНК-полімерази III (anti-RNAP III)	3 3 3	

Загальна бальна оцінка визначається шляхом суми балів в кожній категорії критеріїв. У пацієнтів із кількістю балів 9 і вище встановлюється діагноз ССД.

З урахуванням особливостей перебігу склеродермії у дітей до 16 років, Європейська ліга по проблемам ревматизму (EULAR), Європейське співтовариство дитячих ревматологів (Pediatric Rheumatology European Society) та Американська колегія ревматологів (ACR) у 2007 році затвердили діагностичні критерії для ювенільної системної склеродермії.

А. Великий критерій: проксимальний склероз/індурація: симетричне потовщення, натяг та індурація шкіри.

Б. Малі критерії:

1. Шкіра – склеродактилія;
2. Периферійні судини: синдром Рейно, телеангіоектазії, ямочкоподібні рубці та витончення м'яких тканин кінчиків пальців, кистей і/або стоп;
3. Гастроінтестинальні: дисфагія або гастроезофагеальнорефлюксна хвороба;
4. Серцеві: аритмії та серцева недостатність;
5. Ниркові: ниркова криза, артеріальна гіпертензія;
6. Дихальна система: фіброз переважно в базальних відділах обох легень, що виявляється при стандартній рентгенографії грудної клітки; зниження дифузійної здатності легень та розвиток легеневої артеріальної гіпертензії;
7. Неврологічні: нейропатія;
8. Опорно-рухового апарату: тендовагініти, артрит, міозит;
9. Серологічні: АНА, ССД-селективні антитіла (антицентромірні, анти-топоізомерази-1 (Scl-70), анти-фібріларін, анти-PM-Scl, анти-RNK-полімерази I, II та III);

За наявності 1 великого або не менше 2 малих критеріїв можливий діагноз ЮССД.

Оцінка активності або тяжкості перебігу хвороби у дітей є складним завданням. Для визначення індексу тяжкості склеродермії був розроблений багатовимірний показник ступеня тяжкості (J4S) (La Torre E, Martini G., 2012).

Багато дорослих пацієнтів проявляють перші симптоми

ССД ще в дитинстві, але ці симптоми часто залишаються недіагностованими і недооціненими, оскільки повна клінічна картина може розвинутися значно пізніше. Для своєчасного виявлення системної склеродермії, організації EULAR, EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research) та FESCA (Federation of European Scleroderma Associations) запропонували у 2010 році спеціальний алгоритм (рис. 7.1).



Рис. 7.1. Алгоритм діагностики ранньої склеродермії
(за Matucci-Cerinic M. et al., 2009)

Диференціальний діагноз ЮССД проводиться в першу чергу з іншими захворюваннями склеродермічної групи, при яких спостерігається склероподібне ураження шкіри, відсутній синдром Рейно та ураження внутрішніх органів (Таб. 7.5).

Таблиця 7.5. Диференціальний діагноз ССД

Нозологія	Збіг	Різниця	Додаткові діагностичні методи
Дифузний еозинофільний фасціт	Ущільнення шкіри. Розвиток згинальних контрактур.	Ураження шкіри за типом «апельсинової кірки». Обличчя та пальці кистей інтактні. Еозинофілія. Ураження внутрішніх органів не характерне.	Лабораторні дані (еозинофілія).
Склередема Бушке	Відмічається розвиток вираженої індурації обличчя, шиї, плечового поясу.	Відсутність феномену Рейно, імунологічної активності, ураження внутрішніх органів.	Імунологічний аналіз крові, КТ, рентгенографія, ФГДС.
Локальна склеродермія	Ураження шкіри.	Відсутність феномену Рейно, імунологічної активності, ознак ураження внутрішніх органів.	Імунологічний аналіз крові, КТ грудної клітки, дослідження ФЗД, ФГДС.
Мультифокальний фіброз	Ретроперитонеальний, інтраперитонеальний і медіастинальний фіброз, вогнища фіброзу в легенях, щитовидній залозі. Рідкі форми – контрактури Дюпюїтрена, келоїд.	Відсутність феномену Рейно, типового шкірного синдрому, імунологічної активності.	Імунологічний аналіз крові.
Паранеобластична склеродермія	Фіброз периартикулярних тканин, контрактури.	Відсутність ураження шкіри, феномену Рейно, ознак ураження внутрішніх органів.	Імунологічний аналіз крові, КТ, рентгенографія, ФГДС.
Псевдосклеродермія	Потовщення шкіри.	Ознаки, характерні для вроджених або набутих порушень метаболізму: порфірія, фенілкетонурія, амیلлідоз, діабетична псевдосклеродермія, склеромікседема.	Імунологічний аналіз крові, біопсія шкіри.

Лікування. Основними принципами лікування ЮССД в Міжнародних рекомендаціях (EULAR і PRES) визначені ранній початок адекватної терапії як при системній, так і локалізованій формах захворювання, її індивідуальність та комплексність.

Мета лікування – сповільнення прогресування, стабілізація та регрес патологічного процесу, досягнення клінічної ремісії та/або мінімальної активності захворювання.

Лікування є довготривалим і може тривати все життя. Розпочинають його під час встановлення діагнозу в умовах спеціалізованого стаціонару та оцінки стану хворого досвідченою мультидисциплінарною та міждисциплінарною командою фахівців, які мають досвід в терапії та контролю перебігу ССД.

Для досягнення цілей лікування необхідно встановити контакт між лікарем, батьками та дитиною; забезпечити повну довіру та розуміння з боку пацієнта і його рідних щодо контролю захворювання, оцінки стану дитини та моніторингу ефективності терапії. Важливо обговорити необхідність змін або заміни (за показаннями) фармакологічних препаратів або інших лікувальних заходів, а також доцільність дотримання рекомендацій щодо способу життя, харчування та соціалізації хворого.

Першою позицією в лікуванні системної та локалізованої форм ЮССД є раннє призначення протизапальних і базисних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (DMARD). Показами до їх призначення є наявність високої запальної та імунологічної активності хвороби, прогресуючого дифузного ураження шкіри, міозиту, артриту, ураження серця, нирок, фіброзуючого альвеоліту.

ГКС при гострому перебігу хвороби та високій запальній активності призначаються перорально або внутрішньовенно.

При пероральному прийомі ГКС призначають у дозі 1-2 мг/кг/добу (максимально допустима доза 60 мг за преднізолоном) протягом 2-4 тижні з подальшим поступовим зниженням добової дози до повної відміни протягом 4-х місяців.

Пульсове внутрішньовенне введення метилпреднізолону в дозі 20-30 мг/кг маси тіла, максимально допустима доза - 1 г, може бути призначене за різними схемами: пульс-терапія 1 введення протягом 3 послідовних днів 1 раз на місяць, всього 3 місяці (разом 9 ін'єкцій) або 1 введення 1 раз на тиждень протягом 12 тижнів (разом 12 ін'єкцій).

При помірній активності захворювання, підгострому перебігу та прогресуючому дифузному ураженні шкіри ГКС призначають перорально в початковій дозі 0,5 мг/кг/добу (не менше, ніж на місяць) з поступовим зниженням добової дози протягом декількох місяців залежно від стану хворого.

Одночасно зі стартом системної глюкокортикоїдної терапії призначають метотрексат або інший альтернативний хворобомодифікуючий протиревматичний препарат.

Метотрексат призначають в дозі 10-15 мг на тиждень протягом перших 3-х місяців, в подальшому можлива корекція дози. За останніми рекомендаціями метотрексат призначають в дозі 1 мг/кг маси тіла на тиждень, але не більше 25 мг. Одночасно через 1 добу (24 години) після прийому метотрексату рекомендується прийом фолієвої кислоти (5-10 мг).

У разі рефрактерних до терапії метотрексатом випадків, або поганій переносимості його препаратів для лікування тяжких форм ЮССД можуть бути застосовані інші DMARD.

Циклофосфамід як в монотерапії, так і в комбінації з ГКС призначають для лікування тяжкої, дифузної форми ССД зі швидкопрогресуючим перебігом інтерстиціального ураження легень та нирок: призначають як внутрішньовенно крапельно в дозі 15 мг/кг 1 раз на місяць протягом 6-12 місяців, потім 1 раз на 2-3 місяці, або щоденно per os по 1-2 мг/кг на добу, так і у вигляді пульс-терапії.

Азатиоприн – може бути рекомендований при наявності інтерстиціального ураження легень в сполученні з низькими дозами ГКС як на початку терапії, так і після курсу циклофосфаміду.

Циклоспорін в дозі 2-3 мг/добу рекомендується при лікуванні швидкого прогресуючого інтерстиціального ураження легень при системній склеродермії.

Мікофенолату мофетил – використовують як альтернативу циклофосфаміду при інтерстиціальній хворобі легень, ураженні нирок, він менш токсичний. Може призначатися як підтримуюча терапія при альвеолітах, після пульс-терапії циклофосфамідом. Дітям віком від 2 до 18 років рекомендована доза становить 600 мг/м² перорально двічі на добу (максимальна добова доза 2 г).

Капсули слід призначати лише пацієнтам з площею поверхні тіла не менше 1,25 м. Пацієнтам з площею поверхні тіла від 1,25 до 1,5 м можна призначати дозу 750 мг двічі на добу (загальна добова доза – 1,5 г). Пацієнтам з площею поверхні тіла більше 1,5 м капсули мікофенолату мофетилу можна призначати у дозі 1 г двічі на добу (загальна добова доза – 2 г).

Амінохінолінові препарати (делагіл, плаквеніл) можуть включатися в комплексну терапію при хронічному перебігу ССД та мінімальній активності хвороби.

НПЗП в стандартних дозах застосовують при м'язово-суглобовому синдромі з вираженим больовим синдромом:

- диклофенак натрію в добовій дозі 2-3 мг/кг розділено на 3 прийоми;
- ібупрофен – в дозі 20-30 мг/кг розділено на 3-4 прийоми (не більше 40 мг/кг/добу);
- мелоксикам – 1 раз на добу у дозі 7,5 мг (можна призначати лише дітям старше 12 років);
- напроксен – в дозі 10 мг/кг розділено на 2-3 прийоми (дітям старше 2 років).

Антифіброзна терапія. Відповідно до міжнародних протоколів D-пеніциламін немає достатньої доказової бази та не рекомендується для лікування ЮССД.

З метою антифіброзної дії пацієнтам можна призначати мадекасол у вигляді таблеток як при хронічному, так і підгострому перебігу хвороби (10-30 мг на добу).

При хронічному перебігу захворювання позитивний антифіброзний ефект мають ферментативні препарати (лідаза, ронідаза, лонгідаза), які призначають у вигляді курсів підшкірних або внутрішньом'язових ін'єкцій, електрофорезу або

лікувальні аплікації на ділянки ураження - контрактур та інду- ративно змінених тканин.

Лонгідазу вводять внутрішньом'язово у дозі 1500-3000 МО курсом від 5 до 15 ін'єкцій з інтервалом між введеннями від 3 до 10 днів. Ліки призначають дітям старше 12 років, і за необхідності повторюють курс через 2-3 місяці. У випадках ЮССД, що супроводжується тяжким хронічним продуктивним процесом у сполучній тканині, після стандартного курсу рекомендується тривала підтримуюча терапія з дозою 3000 МО з інтервалом між ін'єкціями 10-14 днів. Лонгідазу також можна використовувати для місцевого лікування: для електрофорезу розчин готують на дистильованій воді, а для інгаляцій – на 0,9% розчині натрію хлориду.

Для **корекції порушень мікроциркуляції** при вираженому синдромі Рейно, легеневій гіпертензії, нирковій артеріальній гіпертензії застосовують вазодилататори, дезагреганти, антикоагулянти.

Доза **блокаторів кальцієвих каналів** визначається індивідуально під контролем артеріального тиску з урахуванням віку і маси тіла дитини: препаратом першої лінії є ніфедипін (0,25-0,5 мг/кг 2 рази на день, 10-30 мг/доб), також призначають амлодипін (2,5-10 мг/доб), дилтіазем (2,5-10 мг/доб) курсами або протягом року. Тривалість терапії не менше 6-12 місяців.

Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту – АПФ (каптоприл, еналаприл, лізіноприл) призначають хворим зі склеродермічною ниркою, вираженою вазоконстрикцією і артеріальною гіпертензією. Позитивна дія препаратів визначається при легеневій гіпертензії, серцевій недостатності, порушеннях мікроциркуляції:

- Каптоприл призначають починаючи з невеликих доз (0,1-0,2 мг/кг на добу), щоб запобігти розвитку гіпотензії після перших прийомів препарату, з поступовим підвищенням дози до ефективної (0,3-0,5 мг/кг на добу).

- Еналаприл застосовують в початковій дозі 0,1 мг/кг на добу за 1-2 прийоми (не більше 2,5 мг/добу) та поступовим збільшенням до ефективної (0,5 мг/кг/добу).

- Лізіноприл призначають в дозі 0,08 мг/кг один раз на добу.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II - лозартан у дітей старше 6 років в добовій дозі 0,7-1,4 мг/кг (максимально 50-100 мг).

Пентоксифілін внутрішньовенно крапельно в дозі 20 мг/рік життя на добу в 2 введення, протягом 12-14 днів, з переходом на пероральний прийом (0,1-0,3 г/добу за 2 прийоми). Тривалість прийому препарату 6-12 міс.

Інгібітор агрегації тромбоцитів (дипіридамо́л) використовується як антиагрегант, ангіопротектор, вазодилататор міотропної дії, імуномодулятор. Призначають в дозі 5 мг/кг маси тіла в 2-3 прийоми. Тривалість лікування до 12 місяців.

Препарати простагландинів (алпростаділ, вазопростан) є засобами вибору при прогресуючому розповсюдженому синдромі Рейно і тяжких судинних ураженнях з ішемічними некрозами. Рекомендується повільне (протягом 120-360 хв.) внутрішньовенне введення препарату в дозі 20-40 мкг на добу, яка вводиться із розрахунку 6 нг/кг на годину, 10-15 перфузій на курс.

Глопрост використовують для лікування легеневої гіпертензії, критичної ішемії кінцівок, важких судинних уражень із виразково-некротичними змінами на шкірі, при синдромі Рейно у випадках недостатньої ефективності інших лікарських засобів. Препарат у вигляді внутрішньовенних інфузій застосовується тільки в умовах ретельного моніторингового спостереження в спеціалізованих відділеннях дитячих стаціонарів зі швидкістю введення 0,5-2 нг/кг за хв., тривалість курсу для хворих з синдромом Рейно – 3-5 днів.

Бозентан – вазодилататор, що неселективно блокує ендотелінові рецептори типу А та В. Препарат зменшує системний та легеневий опір та збільшує серцевий викид без зміни ЧСС. Застосовується при вторинній легеневій гіпертензії на тлі склеродермії (при умові відсутності значних інтерстиціальних уражень тканини легень). При масі тіла дитини 10-20 кг стартова доза становить 31,25 мг/добу (за 1 прийом), підтримуюча – 62,5 мг/добу (розділені на 2 прийоми). При масі тіла

20-40 кг стартова доза становить 62,5 мг/добу (розділені на 2 прийоми), підтримуюча – 125 мг/добу (за 2 прийоми). При масі тіла більше 40 кг призначають стандартні дози, рекомендовані для дорослих. У дітей зі склеродермією і виразковими ураженнями кінцівок не вивчено застосування бозентана, порівняно з дорослими, у яких використання бозентана призвело до зниження частоти появи нових виразкових уражень.

При ураженні травного тракту (пептичний езофагіт, гастрит, дуоденіт) пацієнтам призначають антациди, антагоністи гістамінових H_2 -рецепторів, метоклопрамід, омепразол.

При розвитку симптоматичних моторних уражень стравоходу та кишечника (дисфагія, гастроєзофагальний рефлекс, псевдообструкція) призначають прокінетики.

При гострому, швидко прогресуючому перебігу ССД з ураженням нирок терапія поєднується з екстракорпоральними методами детоксикації.

У випадках важкого, швидко прогресуючого або рефрактерного перебігу склеродермії розглядається можливість застосування біологічних препаратів, таких як ритуксимаб (анти-CD20) або тоцилізумаб (анти-IL-6). Незважаючи на недостатні докази їх ефективності в педіатричній популяції, вони довели свою ефективність і відносну безпечність при лікуванні пацієнтів з ССД.

При локальованій СД у дітей, поверхневих і маловогнищевих формах, показано **місцеве лікування** з аплікацією 20-30% розчину димексиду, мазей, що містять гепарин, кортикостероїди, троксерутин, хондроїтин сульфат, індометацин або офіційних мазей (гепарин, актовегін, хондроксид, метилурацил, контрактубекс).

Контрактубекс пригнічує проліферацію та ріст фібробластів, застосовується 2-3 рази на день протягом місяця шляхом втирання в уражені ділянки шкіри. Мазь Мадекасол наносять 2-3 рази на добу, втираючи в уражені ділянки шкіри протягом 3-6 місяців, вона пригнічує синтез колагену та інших компонентів сполучної тканини.

Пацієнтам з ССД та локальною її формою з урахуванням активності хвороби та стану дитини призначають комплекси

фізіотерапевтичних вправ, масажу, гідрокінезотерапії. Показані санація вогнищ хронічної інфекції, індивідуальні групові заняття з психологом та психотерапевтом.

В період клінічної ремісії пацієнтам призначають грязьові аплікації, бальнеотерапію, гіпербаричну оксигенацію, санаторно-курортне лікування з включенням сірководневих та вуглекислих ван.

В якості терапії супроводу рекомендують прийом препаратів вітаміну D, омега-3 поліненасичених жирних кислот.

Прогноз ЮССД при ранньому початку і адекватному лікуванні для життя позитивний. Ризик несприятливого прогнозу існує у випадках тяжкої дифузної форми захворювання, з розвитком швидко прогресуючого фіброзу легень, легеневої гіпертензії.

При обмеженій формі ЮССД, яка більш часто зустрічається у дітей, можуть спостерігатись асиметрія кінцівок, відставання у зрості, масі тіла.

Профілактика. Проводиться активна вторинна профілактика загострень і генералізації склеродермічного процесу. Профілактичні щеплення виключаються. На першому році захворювання оцінку стану пацієнтів та моніторинг перебігу хвороби проводять кожні три місяці, в подальшому два рази на рік.

За показами хворі госпіталізуються для оцінки їх стану, прогнозу захворювання та корекції лікування.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Патогномонічною ознакою склеродермії є:

- А. «Метелик» на обличчі, супраорбітальні набряки, гіперемія шкіри навколо очей;
- Б. Зміна шкіри пальців, плесно-фалангових і плюснево-фалангових суглобів: потовщення, натяг та індурація;
- В. «Метелик» на обличчі, висока температура, суглобовий синдром;
- Г. Супраорбітальні набряки, гіперемія шкіри навколо очей, різка м'язова слабкість;

- Д. Деформація суглобів, їх припухлість, артралгії.
2. **Основними лабораторними критеріями дифузної системної склеродермії є:**
А. Протеїнурія, гематурія;
Б. Лейкоцитоз, прискорення ШОЕ, тромбоцитоз;
В. Виявлення аутоантитіл Scl-70, АНА, РНК-полімерази III;
Г. Анемія, лейкопенія, гіпертромбоцитоз, підвищення ШОЕ, вмісту СРБ;
Д. Помірний лейкоцитоз, тромбоцитоз, позитивний РФ, АНА тест, підвищення АСЛО.
3. **Одним з додаткових критеріїв системної склеродермії є:**
А. Склеродактилія;
Б. Нефропатія;
В. Підвищена м'язова збудливість;
Г. Параорбітальний набряк з геліотропною еритемою верхньої повіки;
Д. Плямисто-рожевий висип.
4. **Провідним раннім симптомом лімітованої склеродермії є:**
А. «Метелик» на обличчі, висока температура;
Б. Синдром Рейно;
В. Папульозно-еритематозний висип на шкірі, долонні і підшвенні капілярити;
Г. Алопеція;
Д. Поліміалгії
5. **Швидко прогресуюче ураження легень з розвитком артеріальної гіпертензії є одним з критеріїв діагностики одного з перерахованих нижче захворювань:**
А. Гострої ревматичної лихоманки;
Б. Реактивний артрит;
В. Системного червоного вовчачка;
Г. Ювенільного ідіопатичного артрити;
Д. Системної склеродермії.

6. При яких з перерахованих захворювань розвиваються згинальні контрактури суглобів внаслідок ущільнення шкіри та сухожилків без зовнішніх ознак їх запалення:
- А. Ювенільний ідіопатичний артрит;
 - Б. Системний червоний вовчак;
 - В. Ювенільна системна склеродермія;
 - Г. Реактивний артрит;
 - Д. Дерматоміозит.
7. У лікуванні ЮССД (дифузного системного склерозу) основне значення має:
- А. Преднізолон у високих дозах;
 - Б. Преднізолон в середніх дозах;
 - В. Антиревматичні протизапальні нестероїдні препарати;
 - Г. Плазмафорез;
 - Д. Циклоспорин.
8. Вкажіть які внутрішні органи уражаються при ЮССД:
- А. Серце.
 - Б. Легені.
 - В. Шлунково-кишковий тракт.
 - Г. Нирки.
 - Д. Усі перераховані.
9. Оберіть компоненти CREST-синдрому при ЮССД:
- А. Кальциноз + синдром Рейно + екхімози + спленомегалія + телеангіектазії
 - Б. Кальциноз + синдром Рейно + еритема + солярит + телеангіектазії
 - В. Контрактури + синдром Рейно + езофагіт + спленомегалія + телеангіектазії
 - Г. Кальциноз + синдром Рейно + езофагіт + склеродактилія + телеангіектазії.
 - Д. Контрактури + синдром Рейно + еритема + склеродактилія + телеангіектазії

10. Ураження легень при ЮССД характеризується розвитком:

- А. Пневмонії
- Б. Пневмофіброзу
- В. Абсцесу
- Г. Пневмоторокса
- Д. Ателектазів

ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Б	В	А	Б	Д	В	А	Д	Г	Б

РОЗДІЛ 8

Системні васкуліти у дітей

Системні васкуліти – це загальний термін для різноманітних і гетерогенних розладів, група тяжких захворювань, для яких характерні запалення та некроз стінок судин різного калібру з утворенням тромбів, вторинною оклюзією та порушенням кровотоку з недостатнім кровопостачанням та ішемією різних органів і тканин.

Поширеність васкулітів від 10 до 53 випадків на 100 000 дітей віком до 17 років. В останні десятиліття намітилась чітка тенденція до збільшення показників розповсюдженості системних васкулітів серед дорослих та в дитячій популяції населення, тому у дослідженні педіатричного васкуліту було досягнуто ряд помітних успіхів, включаючи розробку критеріїв класифікації та інструменти для оцінки перебігу захворювання з метою використання сучасних стратегій лікування. Критерії класифікації васкуліту великих судин і васкулітів, пов'язаних з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA) наведені в публікаціях Американського коледжу ревматології (ACR) та Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (EULAR) та включають сучасні методи дослідження та діагностики системних васкулітів у дітей.

Етіологія системних васкулітів невідома. Встановлено, що сприяють запальному ураженню судин різні інфекції, хімічні фактори, радіаційне опромінення, наявність гіперчутливості до окремих лікарських препаратів (протівірусні препарати, антибіотики).

Патогенез. В основі патологічного процесу лежать клітинні або гуморальні імунні реакції, певну роль відіграє генетична схильність та особливості імунної відповіді індивідуума на окремі антигени. Внаслідок впливу на судинну стінку імунних та неімунних агресивних чинників в організмі відбувається активація клітинного імунітету, синтез прозапальних

цитокінів, аутоантитіл, молекул адгезії, що супроводжується ураженням ендотелію і розвитком запалення судин.

Імунологічні механізми пошкодження судинної стінки при васкулітах включають наступні механізми:

- відкладення в судинній стінці ЦІК (надходження їх з крові або утворення в стінці);
- синтез антитіл до цитоплазми нейтрофілів (АНЦА – антинейтрофільні цитозольні антитіла);
- пошкоджуючий вплив АНЦА на ендотеліальні клітини;
- синтез антитіл до ендотелію та інших елементів судинної стінки;
- розвиток цитотоксичних алергічних реакцій;
- ефекти дії цитотоксичних Т-лімфоцитів;
- розвиток реакцій уповільненого типу з утворенням гранульом у стінках судин і периваскулярних тканинах;
- ефекти дії цитокінів (ІЛ-1, ФНП-α та інш.).

Виділяють васкуліти судин великого, середнього та малого калібру, в патологічний процес включаються і вени.

Асоційовані з утворенням і відкладенням ЦІК у стінках судин (вузликосий періартеріт, хвороба Кавасакі) та пов'язані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) системні васкуліти судин середнього та малого калібру (гранулематозний поліартеріт, мікроскопічний поліартеріт, еозинофільний гранулематоз з поліартерітом) відносяться до особливо тяжких життєвоzagрозливих аутоімунних захворювань, які залишаються однією з важливих проблем ревматології.

Клінічні ознаки системних васкулітів включають наявність у хворих лихоманки неясного генезу; уражень шкіри (петехії, екхімози, пурпура, сітчасте ліведо, підшкірні вузлики, некротичні зміни); прояви ішемічних поліорганних уражень (легень, серця, нирок, тощо); явища поліневриту.

Лабораторні зміни, які характерні для цієї групи захворювань включають ознаки системного запалення (анемія, підвищення ШОЕ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, СРБ, ЦІК) та сечовий синдром (протеїнурія, гематурія, лейкоцитурія, циліндрурія).

При усіх системних васкулітах на **рентгенограмах** легень визначаються посилення судинного малюнка, периваскулярна і вогнищева інфільтрація. Але окремі нозологічні форми васкулітів, як правило, мають свої клінічні особливості перебігу та прогнозу.

Класифікація. В педіатричній практиці доцільно користуватись класифікацією васкулітів у дітей (2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides.) наведеною в таблиці 8.1.

Таблиця 8.1. Класифікація васкулітів у дітей

Калібр уражених судин	Нозологія
Васкуліт переважно великих судин	- Артеріїт Такааясу
Васкуліти переважно середніх судин	- Вузликівий поліартеріїт у дітей - Шкіряний поліартеріїт - Хвороба Кавасаки
Васкуліти переважно дрібних судин	<u>Гранулематозні:</u> - Гранульоматоз Вегенера; - Васкуліт Черджа-Строс; <u>Негранулематозні:</u> - Мікроскопічний поліангіїт; - Пурпура Шенляйна-Геноха; - Ізольований шкіряний лейкоклістичний васкуліт; - Гіпокомплементамічний уртикарний васкуліт
Інші васкуліти	- Хвороба Бехчета; - Вторинні інфекційні васкуліти (гепатит-В асоційований вузликівий поліартеріїт, васкуліти, що виникають на тлі прийому лікарських препаратів при пухлинах)

Слизово-шкірний лімфонодулярний синдром (синдром Кавасакі) КОД МКХ-10 М 30.3

Слизово-шкірний лімфонодулярний синдром (синдром Кавасакі, СК) – системне захворювання з гострим перебігом, яке характеризується лихоманкою, змінами слизових оболонок, шкіри, лімфатичних вузлів обумовлене розвитком деструктивно-проліферативного васкуліту з ураженням середніх і дрібних артерій, в тому числі коронарних, вісцеральних артерій з розвитком аневризм.

Епідеміологія. СК все частіше визнається серйозною проблемою у всьому світі, займаючи одне з перших місць серед васкулітів у дітей та входячи до п'ятірки найбільш поширених причин лихоманки невідомого походження у дитячому віці. Зустрічається у представників всіх рас і вікових груп, однак частіше – в азіатських державах. 80% хворих на синдром Кавасакі мають вік менше 5 років.

Захворюваність змінюється залежно від географічного розподілу. Найвища частота поширеності реєструється у Японії (315 випадків на 100 000 дітей). Без адекватного лікування летальність досягає 1%. За останнє десятиріччя частота виникнення хвороби Кавасакі в Україні збільшилася. За даними Степановського Ю.С. та співавт. (2018) в Україні частота повного варіанту синдрому Кавасакі була 56 %, неповного - 44 %. Частота уражень коронарних судин становила 33 % і була найвищою у дітей першого року життя - 83 %.

Простежується сезонність захворюваності СК при певній відмінності по країнам: в Японії пік захворюваності реєструють в січні зі значним зниженням влітку, в США – взимку і ранньою весною.

Етіологія СК залишається невідомою. Сезонні випадки та епідемічні спалахи вказують на можливий інфекційний фактор у розвитку хвороби. Є припущення, що бактеріальні мікроорганізми, такі як стафілококи та стрептококи, можуть бути тригерами васкуліту з ураженням ендотелію коронарних судин, але жодні конкретні віруси або бактерії не були ідентифіковані як

причини захворювання. Передача хвороби від дитини до дитини не була зафіксована, і генетичний фактор не доведений.

Патогенез СК пов'язаний з аутоімунними механізмами, що підтверджується наявністю ЦІК в уражених тканинах та розвитком деструктивно-проліферативного васкуліту. Відповідь на токсин або інфекційний агент включає активацію Т-клітин, моноцитів і макрофагів, які виділяють прозапальні цитокіни. В гострій фазі цитокинова стимуляція призводить до проліферації В-клітин і індукує ендотеліальні клітини до експресії антигенів головного комплексу гістосумісності II класу. Індукція ICAM-1, IL-1, ФНО- α і ІФН- γ призводить до притоку запальних клітин, які потенціюють пошкодження дрібних і середніх артерій.

Патоморфологія. В основі СК лежить системний васкуліт з переважним ураженням артерій середнього та малого калібру з можливим розвитком їх аневризм.

В формуванні васкуліту виділяють 4 стадії. На першій стадії в перші 2 тижні захворювання запальні зміни виникають у мікросудинах (артеріоли, капіляри, венули). Потім патологічний процес поширюється на інтиму, адвентицію і периваскулярні простори артерій дрібного і великого калібру. Спостерігаються набряк і інфільтрація стінок судин нейтрофілами і лімфоцитами. В другій стадії (3-4-ий тиждень) зменшується інтенсивність запалення в дрібних артеріях і венах і розвивається опосередковий панваскуліт артерій середнього калібру (в першу чергу коронарних) з формуванням їх аневризм, стенозів і пристінкового тромбозу. В III стадії (5-7-ий тиждень) морфологічні зміни характеризуються утворенням гранульом в артеріях середнього калібру. Через 7-8 тижнів (IV стадія) від початку захворювання, запалення в артеріях середнього калібру призводить до їх аневризматичного розширення або стенозу, потовщення інтими судини і тромбозу його просвіту.

На секції аневризми в коронарних артеріях виявляються в 90% хворих. Можлива їх локалізація в клубових артеріях, артеріях брижі та нирок.

Патологічні зміни зі сторони внутрішніх органів неспецифічні. Нерідко відзначаються ознаки міокардиту, менінгіту і лімфангоїту.

Клінічна картина СК характеризується зазвичай гострим початком і циклічністю перебігу. Характерними є наступні клінічні прояви:

- **Лихоманка:** температура тіла підвищується до 38,5-40°C та триває більше 5 днів; не знижується при застосуванні антибіотиків; за відсутності адекватного лікування продовжується не менше 5 днів, але може тривати до 3-4 тижнів, а в окремих випадках – довше.

- **Кон'юнктивіт або склерит:** зазвичай двобічний та неексудативний;

- **Ураження слизових оболонок ротової порожнини:** дифузна гіперемія слизової оболонки порожнини рота і глотки; «малиновий язик», хейліт; почервоніння, сухість, тріщини губ;

- **Шкірні зміни на кінцівках:** інтенсивна еритема долонь і підшви; ангіоневротичні набряки кистей та стоп, болісні, обмеження рухів пальців кистей і стоп; лущення рук та стоп в період одужання;

- **Висип:** виникає протягом 5 днів; локалізується на тулубі, кінцівках і в пахових ділянках; з'являється протягом перших кількох днів після початку лихоманки (гостра гарячкова фаза), поліморфний, варіюється від макулярного до макулопапульозного або морбілліформного, однак він ніколи не буває везикулярним. Зазвичай починається на тулубі та поширюється протягом наступних кількох днів, залучаючи кінцівки, промежину.

- **Ураження лімфатичних вузлів:** однобічне, рідко – двобічне; гострий шийний лімфаденіт (частіше один): в передньому шийному трикутнику; розмір лімфовузлів - більше 1,5 см в діаметрі; протікає без нагноєння, без гіперемії шкіри.

- **Інші прояви гострого періоду СК:** артралгії, артрити з ураженням дрібних і великих суглобів тривалістю до 2-3 тижнів (50%); ураження ШКТ – діарея, блювота, болі в животі, гострий живіт; гепатомегалія, жовтяниця, панкреатит, збільшення жовчного міхура; ураження сечовивідної системи – стерильна піурія; ураження ЦНС – асептичний менінгіт, парез лицьового нерву, субдуральний випіт, мозкові інфаркти; нейросенсорна глухота; інші прояви: набряк ячочок, легеневі інфільтрати, плевральний випіт, гемофагоцитарний синдром.

Подальший перебіг хвороби характеризується тим, що на 2-3 тиждень розвитку СК зникає кон'юнктивіт, язик стає «малиновим», «віддвітає» висип. На 4-му тижні утворюється перинігтьове пластинчасте лущення з поширенням на пальці, іноді – на всю кисть або стопу, лущення в пахових ділянках. З 6 по 10 тиждень перебігу СК клінічні симптоми проходять, нормалізуються лабораторні показники і поступово настає одужання.

Можливий розвиток рецидивів СК, що розвивається у 3% дітей протягом 1-го року після дебюту хвороби і спостерігається у дітей у віці до 3 років і у пацієнтів з кардинальними проявами при 1-му епізоді.

Важливою клінічною ознакою СК є ураження серцево-судинної системи з розвитком коронариту, вальвуліту, дисфункції підклапанного апарату, перикардиту, міокардит.

Коронарит при СК розвивається з перших днів захворювання і проявляється потовщенням стінок коронарних артерій, їх розширенням, рідше - звуженням, нерівномірним просвітом, змінами периваскулярного ложа.

Коронарні аневризми утворюються в період від 10-го дня до 4 тижнів, у поодиноких випадках - від 7-го дня до 6 тижнів після дебюту хвороби. Можуть бути різного розміру (внутрішній діаметр < 5 мм (дрібні), 5-8 мм (середні), > 8 мм (гігантські)) та форми (мішковидні, веретеноподібні). Інколи спостерігаються випадки коронариту та розширення коронарних артерій без аневризм.

Варіанти динаміки стану коронарних судин:

- регрес аневризм;
- стабільні розміри коронарних аневризм;
- збільшення аневризм і поява нових аневризм;
- розрив аневризм коронарних судин;
- коронарний тромбоз;
- розвиток коронарного стенозу і оклюзії.

Діагностика СК передбачає використання лабораторних та інструментальних методів досліджень.

Лабораторні методи дослідження:

Клінічний аналіз крові – лейкоцитоз, анемія, підвищення ШОЕ, тромбоцитоз до $1000 \times 10^9 / \text{л}$. Низьке число тромбоцитів

в перші дні хвороби вважається фактором ризику розвитку коронарних аневризм.

Біохімічний аналіз крові – підвищення сироваткового рівня трансаміназ (менше ніж у 40% хворих), СРБ, білірубину – у 10% хворих.

Клінічний аналіз сечі – незначна протеїнурія, мікрогематурія, стерильна піурія у 1/3 хворих.

Дослідження ліквору – мононуклеарний плеоцитоз з нормальним вмістом білка та глюкози при менінгіальному синдромі.

Дослідження синовіальної рідини – нейтрофільний лейкоцитоз – від 50 до 300 тис. клітин на 1мм^3 .

Інструментальні методи дослідження: ЕКГ, ЕхоКГ, черезстравохідна ехокардіографія, КТ, МРТ, катетеризація серця і ангіографія коронарних судин.

На ЕКГ в гострій фазі СК спостерігаються такі зміни: збільшення інтервалу PR, зниження вольтажу комплексу QRS, сплющення зубця T і зміни сегмента ST. Ішемічні зміни зазвичай виникають пізніше, в підгострій фазі, внаслідок тромбозу аневризм коронарних артерій.

При ЕхоКГ дослідженні можна візуалізувати наступне: наявність рідини в порожнині перикарда, аневризми, потовщення стінок коронарних артерій, нерівні контури, але тромбоз коронарних артерій спостерігається рідше. При тромбозі коронарних артерій можна помітити порушення глобальної та локальної систолічної функції шлуночків серця через ішемію міокарда, а також зниження насосної функції серця та інших параметрів гемодинаміки, що може призвести до розвитку СН.

Критерії діагностики. Відповідно до рекомендацій Американської кардіологічної асоціації (2017) діагноз СК ґрунтується на наявності лихоманки більше 5 днів і не менше, ніж 4 із 5 основних клінічних симптомів:

- двобічний неексудативний кон'юнктивіт, склерит;
- зміна слизової оболонки порожнини рота і губ (гіперемія губ і ротоглотки, «малиновий/полуничний» язик з вираженими сосочками або тріщини губ);

- зміни дистальних відділів кінцівок: набряк, почервоніння, лущення;
- поліморфний висип;
- шийна лімфаденопатія.

Якщо при інструментальних дослідженнях виявлено ураження коронарних артерій, для постановки діагнозу достатньо 3 ознак.

Описані клінічні прояви СК дозволяють поставити діагноз у типових випадках вже на 3-8-й день хвороби. Пізня діагностика в деяких дітей пов'язана з тим, що лихоманка і симптоми СК поєднуються з іншими проявами. Наприклад, у серії спостережень за СК блювання визначалося у 44% хворих, діарея – у 26%, болі в животі – у 18%, кашель – у 28%, риніт – у 19%, артралгії – у 15%. Один або більше шлунково-кишкових синдромів зареєстровано майже у 61% хворих, а респіраторні симптоми – у 35%, у 0,16% – міокардит.

Більшість дітей з СК проходять підгостру фазу тривалістю 11-30 днів, коли можуть зберігатися збудливість і лихоманка, хоча інші клінічні симптоми поступово зникають, а висип і гіперемія шкіри змінюються лущенням. Протягом наступного місяця дитина одужує при нормалізації більшості клінічних параметрів, за винятком запальних змін судин, які можуть стати причиною формування аневризм у майбутньому.

Однією з проблем надійності діагностики є поступовість проявів СК. Ранні симптоми, такі як висип, часто не помічаються батьками або лікарями, тоді як найбільш характерна ознака – лущення шкіри – з'являється лише в підгострій стадії, коли вже можуть розвинутися серцеві ускладнення. Судинні зміни у хворих не обмежуються лише коронарними артеріями: у гострому періоді вони включають периваскуліт або васкуліт капілярів, артеріол і венул, а також запалення інтими середніх і великих артерій. У підгострому періоді спостерігаються розширення артерій, аневризми, тромби, стеноз середніх артерій, панваскуліт і набряк судинних стінок. Надалі запальні процеси в судинах зменшуються, малі розширення можуть зникнути, але частина аневризм залишається, що підвищує ризик тромбозу і інфаркту міокарда.

СК (неповний)

Однією з актуальних проблем сьогодні є діагностика та своєчасне лікування атипового та неповного СК. Виявлення неповного СК займає більше часу, що затримує початок адекватного лікування і може призвести до серйозних серцево-судинних ускладнень. Неповний СК характеризується тим, що у дитини з лихоманкою понад 5 днів діагностують менше чотирьох «класичних» критеріїв хвороби, які не пояснюються іншими причинами, у поєднанні з вираженими лабораторними ознаками запалення. Ці діти мають вищий ризик розвитку коронарних аневризм (до 40% випадків) порівняно з пацієнтами з повним СК.

Сучасний алгоритм ведення дітей з неповним СК передбачає, що при наявності у дитини лихоманки більше 5 днів і щонайменше двох основних клінічних критеріїв СК, а також інших симптомів, що не суперечать СК, проводяться лабораторні дослідження (ШОЕ, СРБ). Якщо характерні лабораторні зміни відсутні, дитині проводять повторні дослідження за умови збереження лихоманки.

Ексудативний кон'юнктивіт, фарингіт, бульозна та везикулярна висипка, а також генералізована лімфаденопатія є симптомами, які не відповідають критеріям СК і вимагають розгляду альтернативних діагнозів.

Якщо клінічні прояви не суперечать СК і рівень СРБ ≥ 3 мг/л, а ШОЕ ≥ 40 мм/год, слід проаналізувати інші лабораторні показники (рівень сироваткового альбуміну, трансаміназ, загальний аналіз крові, сечі) та додаткові лабораторні критерії: лейкоцитоз $> 15 \times 10^9$ /л, у сечі – лейкоцити > 10 в полі зору. Якщо ці лабораторні зміни характерні для СК, проводиться ЕхоКГ, а лікування починається до отримання результатів ЕхоКГ. У разі відсутності змін у лабораторних показниках, лікування призначається лише при наявності характерних змін на ЕхоКГ.

Оскільки у дітей раннього віку часто зустрічається неповний набір клінічних симптомів і у них найвищий ризик серцево-судинних ускладнень, пацієнтам до 6 місяців з лихоманкою більше 5-7 днів необхідно провести лабораторне обстеження.

При виявленні ознак системного запалення, слід виконати Echo КГ навіть при відсутності інших клінічних ознак СК.

Диференціальна діагностика СК представлена в таблиці 8.2.

Таблиця 8.2. Диференціальний діагноз синдрому Кавасаки

Нозологія	Схожість	Відмінність	Додаткові діагностичні методи
Скарлатина	Лихоманка, висип, червона шкіра в складках пахв, ліктів і паху, лущення, «малиновий» язик	Тривалість лихоманки не більше 3-6 днів, червоний висип шорсткий на дотик, як наждачний папір, бліда ділянка навколо рота, швидке зниження температури у відповідь на застосування антибіотиків	Визначення АСЛО
Кіп	Лихоманка, висип у вигляді плоских червоних плям, кон'юнктивіт	Сухий кашель, нежить, наявність плям Філатова-Копліка, температура знижується після 5 дня висипів, висип з'являється на обличчі, за вухами, потім поширюється донизу на груди та спину і, нарешті, на ноги, після зникнення висипу спостерігаються пігментація, лущення (висівкове) ніколи не спостерігається на кистях і на стопах	Визначення антитіл до вірусу кору
Краснуха	Висип, збільшення лімфатичних вузлів	Температура рідко підвищується вище 37,4°C, лімфаденопатія зазвичай симетрична, залучаються потиличні лімфатичні вузли.	Визначення антитіл до вірусу коревої краснухи

Закінчення табл. 8.2.

Нозологія	Схожість	Відмінність	Додаткові діагностичні методи
Інфекційний мононуклеоз	Лихоманка, що триває 1-3 тиж., значне збільшення шийних лімфатичних вузлів, висип	Лімфаденопатія зазвичай симетрична, спленомегалія. Частіше хворіють діти старшого віку. Лабораторні ознаки – виявлення атипових мононуклеарів і антитіл до вірусу Ебштейн – Барр	Клінічний аналіз крові, визначення антитіл до вірусу Ебштейн – Барр, ПЦР-діагностика вірусу Ебштейн – Барр в слині, сечі, сироватці
Грип А	Температура вище 39°C, катаральні прояви, можливо – кореподібні висипання	Тривалість лихоманки не більше 5 днів, не буває лущення; в аналізі крові немає характерних для СК тромбозу, ШОЕ	Визначення антитіл до вірусу, ПЦР-діагностика вірусу
Аденовірус	Лихоманка, зміни слизової оболонки порожнини рота, кон'юнктивіт, лімфаденопатія	Кон'юнктивіт ексудативний, лімфаденопатія, зазвичай симетрична	Визначення антитіл до вірусу, ПЦР-діагностика вірусу
Синдром Стівенса-Джонсона	Висип, гіперемія, слизової оболонки порожнини рота і кон'юнктив	Ерозивні елементи на слизовій оболонці порожнини рота і кон'юнктив	
Вірусний міокардит	Лихоманка, клінічні і інструментальні ознаки міокардиту	Не характерні високий рівень і стійкість лихоманки. На відміну від СК може бути підвищено вміст міокардіальних ензимів	Біохімічний аналіз крові, ЕхоКГ, ЕКГ
Системний ювенільний ревматоїдний артрит	Температура до 39-40°C тривалістю до декількох тижнів, висип на висоті лихоманки, збільшення лімфатичних вузлів, біль в області суглобів	Не характерні лущення, «малиновий язик» на 2-3 тижні від початку хвороби. Відсутність коронариту.	Клінічний аналіз крові, ЕхоКГ, УЗД суглобів

Лікування. Етіотропна терапія не розроблена в зв'язку з невизначеною етіологією захворювання. Доведено, що лікування антибіотиками неефективне.

Лікування СК в гострому періоді є патонегетичним, має неспецифічний характер та спрямоване на усунення запалення, модуляцію імунної відповіді та пригнічення активації тромбоцитів для попередження утворення аневризм коронарних артерій. Попередити утворення аневризм дозволяє лише використання внутрішньовенного людського імуноглобуліну (ВВЛІГ), а попередити тромботичні ускладнення – призначення ацетилсаліцилової кислоти.

На початку лікування перевага надається внутрішньовенному введенню людського імуноглобуліну в дозі 2 г/кг зі швидкістю 5-30 мл/г. ВВЛІГ допомагає знизити температуру протягом 48-72 годин та зменшує ризик розвитку аномалій коронарних артерій.

Ацетилсаліцилову кислоту в гостру фазу СК призначають в дозі 30-100 мг/кг/добу розподілену на 4 прийоми до нормалізації температури тіла та ще 48 год. Коли прийом високих доз закінчено препарат призначають в низьких дозах (3-5 мг/кг/добу), що впливає на зменшення ризику розвитку аневризм коронарної артерії з 4% до 20%. Тривалість терапії може складати 6-8 тижнів доки не зникнуть ознаки коронарних змін.

Персистенція лихоманки може вказувати на СК, що резистентний до ВВЛІГ. В такому випадку, показано призначення терапії другої лінії, яка повинна проводитись під спостереженням дитячого кардіоревматолога в спеціалізованих стаціонарах: повторне введення ВВЛІГ, ГКС, доцільність призначення яких та дозові режими потребують персоналізованого підходу.

При резистентному перебігу СК рекомендується використання препаратів з цитостатичною дією (циклофосамід) та моноклональних антитіл до фактору некрозу пухлин-альфа (Інфліксимаб).

Хірургічні методи лікування. За показаннями: коронарне шунтування; транскутанна коронарна балонна

ангіопластика; імплантація стенту; ротаційна абляція; транслюмінальна (ендоваскулярна) реваскуляризація (внутрішньокоронарна тромболітична терапія).

Прогноз в дитячому віці частіше сприятливий. Більшість пацієнтів одужують до 6-10 тижня. Високий ризик розвитку аневризм відзначається у хворих до 1 року, у підлітків, при неповному СК, несвоєчасному встановленні діагнозу, відсутності лікування ВВЛІГ або при пізньому його призначенні (пізніше 10-го дня захворювання). Летальність при СК складає 0,1-0,5%. Пік летальних випадків припадає на період від 15 до 45 днів від початку захворювання.

Стратифікація по відносному ризику ішемії міокарда залежить від стадії захворювання та змін коронарних артерій. При наявності ектазій коронарних артерій рекомендується пожиттєве спостереження кожні 2 роки.

Вузликаний поліартеріїт Ювенільний поліартеріїт

Вузликаний поліартеріїт (ВП) – це форма васкуліту, яка може виникати у двох різних формах: шкірна форма ВП (запалення охоплює головним чином судини шкіри) і системна форма ВП (запалення охоплює все русло малих і середніх артерій). В обох випадках запалення охоплює середні і іноді малі артерії, що призводить до обмеження кровотоку до органів і тканин, які постачають ці артерії шкіри, суглобів, нирок, шлунково-кишкового тракту, серця, легень тощо.

Код МКХ-10: М.30.0

Епідеміологія. Проблема в оцінці загальної поширеності ВП виникає внаслідок комбінації факторів, включаючи відсутність сироваткових маркерів, неоднорідних критеріїв класифікації та різноманітних схильних генетичних факторів і факторів середовища. В даний час класичний вузликаний поліартеріїт вкрай рідкісний, частіше зустрічається ювенільний поліартеріїт (ЮП), який відрізняється вираженим гіперергічним компонентом з можливим формуванням вогнищ некро-

зів шкіри і слизових оболонок, а також гангрени дистальних відділів кінцівок. Захворювання зустрічається у всіх періодах дитинства, але ЮП частіше починається у віці до 7 років і у дівчаток.

Етіологія ВП зазвичай характеризується сегментарним, некротичним і трансмуральним запаленням, переважно залучаючи артерії малого та середнього калібру, хоча теоретично, можуть бути чутливими артерії будь-якого розміру. Хвороба найчастіше вражає вісцеральні та м'язові артерії, включаючи їх гілки. При класичному ВП у більшості хворих виявляється інфікування вірусом гепатиту В. При ЮП початок захворювання і його загострення співпадають з респіраторною вірусною інфекцією, бактеріальною інфекцією, рідше – з медикаментозною чи вакцинальною провокацією. Доведена роль спадкової вразливості судинної системи та схильність до ревматичних захворювань – нерідко у найближчих родичів є різні судинні, ревматичні та алергічні захворювання.

Патогенез. У розвитку ВП основну роль грають імуні-комплексні процеси з активацією комплементу і накопиченням лейкоцитів в зоні фіксації імунних комплексів. Імуно-комплексне запалення розвивається в стінці дрібних і середніх артерій. Наслідком цього є деструктивно-проліферативний васкуліт, деформація судинного русла, уповільнення кровообігу, реологічні та гемокоагуляційні порушення, тромбоз про-світу судин, тканинна ішемія.

Патоморфологія. Для ВП характерно ураження артерій м'язового типу з розвитком некротизуючого панваскуліту. Наслідками тяжкого панваскуліту можуть бути інфаркти, крововиливи, рубці. Пошкодження судинної стінки призводить до змін реологічних властивостей крові, що, в свою чергу, веде до агрегації еритроцитів і тромбоцитів, гіперкоагуляції, розвитку тромбозів. Однією з відмінних рис ВП порівняно з іншими васкулітами є відсутність гранульом. Це захворювання також характеризується одночасним існуванням різних стадій судинного запалення.

Клінічна картина. Загальні клінічні прояви ВП включають: лихоманку, втому, прояви феномену Рейно, біль у грудях,

втрату апетиту, відчуття оніміння або поколювання в руках/ногах; підвищення артеріального тиску, задишка, мереживний висип, шкірні вузлики або виразки, поліімфоаденопатія, ізольоване або генералізоване некротичне ураження кишечника.

Ювенільний варіант ВП характеризується болями в суглобах, м'язах, гіперестезією, наявністю вузликів, пурпури, сітчастого ліведо, локальними набряками, тромбангіїтичним синдромом: вогнища некрозу шкіри та слизових оболонок, нападаподібні болі, відчуття печіння та розпирання в області великих суглобів та дистальних відділів кінцівок, суха гангрена кінцевих фаланг, клиноподібний некроз язика; пневмоніт, гепатомегалія; васкуліт коронарних артерій.

Діагностика. На жаль, немає жодного лабораторного дослідження, яке б мало специфічність для виставлення діагнозу ВП.

Серед лабораторних досліджень виділяють посів крові та сечі, щоб виключити інфекцію, як причину лихоманки та інших симптомів, аналізують загальний аналіз крові, неспецифічні тести запалення (ШОЕ, СРБ), досліджують показники функціональної активності нирок та печінки. Серед інструментальних досліджень використовують рентгенографію, ультразвукове дослідження, ангіограми та магнітно-резонансну ангіографію, щоб дослідити уражені судини.

Якщо залишається невизначеність діагнозу, біопсія ураженої судини або тканини зазвичай підтверджує діагноз.

Критерії діагностики. Класифікаційні критерії ВП у дітей:

Обов'язкові критерії (як мінімум 1):

- Некротизуючий васкуліт дрібних (або) середніх артерій, візуалізований при біопсії;

- Аневризми або окклюзії по даним ангіографії.

Додаткові критерії (як мінімум 2 із перерахованих критеріїв):

- ознаки або симптоми, що дозволяють припустити розвиток васкулітів в інших органах та системах (травної, серцево-судинної, дихальної, центральної нервової системи).

- шкірні зміни (сітчасте ліведо, болючість підшкірних вузликів при пальпації, інші судинні порушення);
- міалгії або болісність м'язів при пальпації;
- підвищення артеріального тиску в порівнянні з нормою, встановленої для дитячого віку;
- моно- або полінейропатія;
- наявність патологічних змін у сечі та (або) порушення функції нирок (зниження клубочкової фільтрації до 50% і нижче порівняно з нормою, встановленою для дитячого віку);
- біль у яечках або їх болючість при пальпації.

У випадку раптового підвищення артеріального тиску у дитини, діагностика ВП часто проводиться методом виключення, поступово відкидаючи можливість феохромоцитоми та стенозу ниркових артерій. Поряд з іншими діагностичними методами при диференціальній діагностиці може допомогти аортографія.

Диференціальний діагноз. Диференціальна діагностика ВП представлена в таблиці 8.3.

Таблиця 8.3. Диференціальна діагностика ВП

Захворування	Схожість симптомів	Відмінність симптомів	Додаткові діагностичні методи
Сепсис	Лихоманка, профузний піт, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ.	Не вдається виявити первинне гнійне вогнище, виражений больовий синдром, посів крові стерильний, прокальцитоніновий тест від'ємний, антибіотики неефективні.	Визначення прокальцитоніну, посів крові.
ЮІА	Суглобові та м'язові болі, висип, лейкоцитоз периферичної крові, підвищене ШОЕ.	Для ВП не характерний поліартеріїт з ексудативними змінами і деформацією суглобів, що властива ЮІА; підшкірні вузлики розташовуються по ходу судин, а при ревматоїдному артриті – в ділянці суглобів.	УЗД, рентгенологічне дослідження суглобів.

Закінчення табл. 8.3

Захворювання	Схожість симптомів	Відмінність симптомів	Додаткові діагностичні методи
ЮДМ	Суглобовий та м'язовий біль, шкірний висип	На відміну від ЮДМ при ВП не настільки виражений синдром м'язової слабості, ліведо і ділянки некрозу шкіри локалізуються на дистальних відділах кінцівок, не спостерігається периорбітальна лілова еритема.	Дослідження крові на КФК, ЛДГ, амілазу, трансамінази.
СЧВ	Суглобовий та м'язовий біль, шкірний висип	У хворих з ВП – дистальна гангрена, гіперлейкоцитоз. На відміну від СЧВ для ВП не характерні ендокардит, полісерозит і нефротичний синдром, частіше зустрічається деревоподібне, а не сітчасте ліведо.	Аналіз крові (при ВП – лейкоцитоз, а не лейкопенія), імунологічне дослідження крові (при ВП не визначаються LE-клітини, зниження загальної гемолітичної активності, підвищений титр АНФ).

Класифікація ВП за перебігом:

- **гострий:** короткий початковий період, бурхлива генералізація судинних уражень;
- **підгострий:** початок поступовий, ознаки активності захворювання зберігаються протягом 1-2 років;
- **хронічний (рецидивуючий):** чергування загострень та ремісій.

Лікування. Ключові рекомендації щодо лікувальної тактики залежать від тяжкості перебігу ВП та його стадії. Рекомендації ACR від 2021 р. з самого початку пропонують комбінований підхід, рекомендуючи поєднання азатиоприну (перорально в дозі 2–3 мг/кг/день) або метотрексату (переважно підшкірно в дозі 15 мг/м²/тиждень) з ГКС. Початкове лікування рекомендується починати з дози 1 мг/кг/день еквівалентої по преднізолону (максимум 60 мг/день). При тяжкому перебігу хвороби – високодозова або пульс-терапія ГКС з циклофосфамідом.

При позитивній динаміці після фази індукції можна розпочати фазу підтримки з метою запобігання рецидиву. Пацієнти, які отримували лікування циклофосфамідом з повною ремісією, можуть бути переведені на азатіопрін або метотрексат протягом 12-18 місяців. Застосування циклофосфаміду може зменшити глюкокортикоїдну токсичність шляхом зменшення кумулятивної дози стероїдів. Також рекомендується застосування плазмафорезу в комбінації ГКС з циклофосфамідом.

Для індукції ремісії у пацієнтів з вперше виявленим активним, нетяжким ВП лікування ГКС поєднують з азатіоприном або метотрексатом. Рекомендації ACR схвалили використання стероїдів і імунобіологічних препаратів проти ФНП-а (етанерцепт, інфліксимаб або адалімуаб).

При досягненні ремісії імуносупресивна терапія може бути припинена після 18 місяців. Оптимальна тривалість ГКС-терапії при ВП (наприклад, послаблення на 6 місяців або більше 6 місяців) не встановлена, і, таким чином, тривалість терапії повинна встановлюватися відповідно до клінічного стану пацієнта.

Особливості лікування класичного ВП:

- хворим з класичним перебігом захворювання призначають преднізолон в дозі 1 мг/кг маси тіла на добу протягом 4-6 тиж.; потім – поступове зниження дози до підтримуючої (0,2-0,3 мг/кг), тривалість прийому індивідуальна;

- циклофосфамід в добовій дозі 2-3 мг/кг маси тіла щоденно або протягом року, потім в дозі 15 мг/кг однократно в 2-3 місяці (6-12 місяців аж до повною відміни).

Особливості лікування ювенільного ВП:

- преднізолон в дозі не менше 1-2 мг/кг протягом 45-60 днів; потім – поступове зниження дози до підтримуючої (0,2-0,3 мг/кг/добу) протягом декількох років;

- при неефективності вказаної терапії використовують ритуксімаб в дозі 375 мг/м² поверхні тіла внутрішньовенно;

- препарати простагладинів (алпростадил) вводять в 2 прийоми, добова доза складає 6 нг/кг маси тіла в годину. Препарат вводять тільки через інфузомат, зі швидкістю не менше 50-75 мл/година, не менше 2 годин. Тривалість терапії скла-

дає 14 днів, потім дозу препарату знижують до 3 нг/кг на годину протягом 3 днів, після чого проводиться відміна препарату. Для запобігання розвитку небажаних явищ (різке зниження АТ, екстрасистоля, тахі-, брадикардія) введення препарату необхідно здійснювати під контролем ЕКГ (моніторингу);

- низькомолекулярні гепарини: 100-300 МО/кг маси тіла на добу, підшкірно;

- після завершення терапії низькомолекулярними гепаринами з метою профілактики тромботичних ускладнень пацієнтам призначають антикоагулянти непрямої дії – варфарин. Дозу препарату контролюють за рівнем МНВ (рекомендований рівень МНВ складає 2,0-3,0).

Прогноз. Результатом ВП може бути відносна або повна ремісія терміном від 4 до 10 років і більше; 10-річне виживання хворих з ЮП наближається до 100%. Більш несприятливий прогноз – при класичному ВП, асоційованому з вірусом гепатиту В, що протікає з синдромом артеріальної гіпертензії. Поряд із тривалою ремісією в тяжких випадках можлива смерть. Причинами смерті частіше спостерігається перитоніт, крововилив в головний мозок або його набряк з синдромом вклинення, рідше – хронічна ниркова недостатність.

Неспецифічний аортоартеріт

Неспецифічний аортоартеріт (НАА), хвороба Такаюсу – деструктивно-продуктивний сегментарний аортит і субортальний панартеріт, який характеризується утворенням аневризми і (або) стенозу аорти і її гілок аж до сегментарної артеріальної оклюзії, що клінічно проявляється ішемічними розладами, синдромом асиметрії і відсутності пульсу.

Код за МКХ-10: М.31.4.

Епідеміологія. НАА зустрічається у всіх країнах світу, але частіше – в країнах Азії. Частота захворюваності складає від 1,2 до 6,3 випадків на 1 млн. населення. Хворіють переважно жінки у віці від 11 до 30 років. Епідеміологічні особливості

НАА в дитячому віці до теперішнього часу вивчені недостатньо. В більшості спостережень перші симптоми хвороби проявляються в 8-12 років, але початок хвороби можливий і в дошкільному віці. Співвідношення між хлопчиками і дівчатками з НАА у віці старше 7 років схоже з статевим співвідношенням у дорослих (1:7,5 – 9), а в більш ранньому віці дівчатка та хлопчики хворіють однаково часто (1:1,5).

ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

Етіологія захворювання не встановлена. Серед можливих причин обговорюють роль інфекції (зокрема, туберкульозу), вірусів, медикаментозної та сироваткової непереносимості. Є відомості про генетичну схильність до НАА, що ілюструється розвитком хвороби у одно яйцевих близнюків та зв'язком з HLA антигенами: Bw52, Dw12, DR2, DQw (в японській популяції).

Патогенез. Основне значення в розвитку НАА належить аутоімунним механізмам. В патологічний процес залучають *vasa vasorum*, медіа і адвентиція аорти і великих кровоносних судин у ділянці їх устя чи проксимальних відділів. При мікроскопічному дослідженні виявляють мукоїдне набухання, фібриноїдний некроз, інфільтративно-проліферативну клітинну реакцію і склероз стінок уражених відділів судинної системи з характерною картиною сегментарного деструктивного, деструктивно-проліферативного і фібропластичного панаортиту та панартеріїту. Деструкція еластичного каркасу може призвести до формування аневризми, а тромбоваскуліт і деформація просвіту судин – до артеріальної оклюзії, що клінічно проявляється ішемічними розладами і синдромом асиметрії або відсутність пульсу.

Патоморфологія. В гістологічному відношенні неспецифічний аортоартеріт представляє собою панартеріт з запальною інфільтрацією одноядерними і (інколи) гігантськими клітинами. В стінках судин виявляються імунні депозити. Вираженими є проліферація клітин внутрішньої оболонки артерій, фіброзування, рубцювання та васкуляризація серединної оболонки, а також дегенерація і розрив еластичної мембрани. Результат процесу – склерозування судин. Часто уражаються

vasa vasorum. На фоні запалення в стінках судин нерідко виявляються атеросклеротичні зміни на різних стадіях.

Класифікація. Відповідно до характеру деформацій виділяють стенотичний, деформуючий або поєднаний (поєднання аневризми і стенозу) варіанти НАА. Залежно від локалізації ураження розрізняють 4 типи неспецифічного аортоартеріїту (Таб. 8.4.).

Таблиця 8.4. Типи НАА за локалізацією ураження

Тип	Локалізація
1-й	Дуга аорти і артерії, що відходять від неї
2-й	Низхідний, черевний відділи аорти, черевна, ниркова, стегновий відділи аорти, ін.
3-й	Змішаний варіант (розповсюджене ураження судин ділянки дуги та інших відділів аорти)
4-й	Ураження легеневих артерій, що поєднується з будь-яким із 3 інших типів

Клінічна картина. Особливості клінічного перебігу НАА залежить від фази захворювання. Зокрема, гостра фаза, що триває від декількох тижнів до декількох місяців, характеризується субфебрильною температурою тіла або появою фебрильних «свічок»; болем у м'язах, що посилюється при фізичному навантаженні, вузлуватою еритемою чи геморагіями на шкірі, підвищенням ШОЕ до 50-70 мм/год. Хронічна фаза характеризується тими ж клінічними проявами та наявністю епізодів загострень.

Клінічні синдроми залежно від локалізації НАА представлені в таблиці 8.5.

Таблиця 8.5. Локалізація НАА і клінічні синдроми

Локалізація патологічного процесу	Клінічні синдроми
Підключичні, плечові, стегнові, підколінні артерії	Синдром переміжної кульгавості, синдром асиметрії або відсутності пульсу, патологічні судинні шуми, біль в кінцівках при навантаженні з відчуттям втомленості і оніміння пальців, біль у спині

Закінчення табл. 8.5

Локалізація патологічного процесу	Клінічні синдроми
Сонні артерії	Головний біль, погіршення зору, ретинопатія, ознаки порушення мозкового кровообігу, судинний шум над сонними артеріями, непритомність
Легеневі артерії	Легенева гіпертензія
Ниркові артерії	Ниркова гіпертензія
Черевна, мезентеріальна артерії	Біль в животі, блювання, діарея

Ускладнення. НАА може призводити до розвитку інсульту, інфаркту міокарда, хронічної ниркової недостатності, СН, розшарування аневризми аорти.

Діагностика. Передбачає аналіз результатів лабораторних та інструментальних методів досліджень.

Лабораторні методи дослідження:

- Клінічний аналіз крові – помірна анемія, нейтрофільний лейкоцитоз, збільшення ШОЕ (40-70 мм/г).

- Імунологічний аналіз крові – в гострій фазі: підвищення сироваткового рівня СРБ, позитивний результат тесту на антитіла до кардіоліпіну (АКЛ).

- Клінічний аналіз сечі – транзиторна протеїнурія.

- Біохімічний аналіз крові – підвищення вмісту азотистих шлаків та рівня калію сироватки крові при ХНН.

Інструментальні методи дослідження:

- УЗ-доплерографія з дуплексним скануванням судин для діагностики ураження стінок висхідного відділу аорти, черевної аорти, ниркових і інших артерій;

- УЗД нирок;

- КТ, мультиспіральна КТ (МСКТ), аортографія: виявляються зменшення діаметру просвіту ураженої ділянки аорти, нерівномірне потовщення стінки, відносна недостатність аортального клапану, зміни ниркової артерії, розмірів нирок.

Критерії діагностики. Діагноз НАА у дитинстві ґрунтується на клінічних критеріях, ангіографічних аномаліях і підтверджується результатами лабораторних досліджень. Таким чином процес встановлення діагнозу вимагає високого рівня профе-

сійних компетентостей, оскільки початок НАА часто може бути прихованим, характеризуватися неспецифічними симптомами, що імітують багато запальних станів, клінічна картина значно варіюється через різну локалізацію та ступінь залучених судин, а саме захворювання зустрічається досить рідко.

Класифікаційні критерії ACR / EULAR (2022) хвороби Такаюса ряд клінічних критеріїв і критеріїв візуалізації (Таб. 8.6.).

Таблиця 8.6. Критерії класифікації ACR/EULAR для артеріїту Такаюса (2022)

Критерій	Оцінка
Жіноча стать	1
Стенокардія або ішемічний серцевий біль	2
Кульгавість	2
Гематоми судинного характеру	2
Зниження або відсутність пульсу на верхніх кінцівках	2
Аномалія сонної артерії	2
Різниця систолічного артеріального тиску на руках ≥ 20 мм рт	1
Одна територія артеріального ураження	1
Дві території артеріального ураження	2
Три і більше територій артеріального ураження	3
Симетричне ураження парних артерій	1
Ураження черевної аорти з ураженням нирок або мезентерію	3

Примітка. За наявності 5 балів і більше, у пацієнта встановлюється НАА.

Класифікаційні критерії EULAR/PRINTO/PRES для НАА у дітей (2010) представлені в таблиці 8.7. Наявність 4 і більше критеріїв достатньо для встановлення діагнозу.

Таблиця 8.7. Класифікаційні критерії НАА у дітей

Критерій	Уточнення
Синдром відсутності пульсу	Асиметрія пульсу і АТ (більше ніж на 10 мм рт.ст.) на кінцівках, відсутність пульсу на 1 або 2 променевих або інших артеріях
Інструментальне підтвердження патології аорти і великих артерій	Деформація – стенози, аневризми дуги, низхідної та черевної аорти та (або) ділянки гирла або проксимальних відділів артерій, що відходять від неї.

Закінчення табл. 8.7

Критерій	Уточнення
Патологічні судинні шуми	Грубі шуми, що визначаються при аускультатії над сонними, підключичними, стеговими артеріями, черевною аортою
Синдром переміжної кульгавості	Асиметричні болі та стомлюваність у дистальних м'язах ніг, що виникають при навантаженні
Синдром артеріальної гіпертензії	Розвиток стійкого підвищення АТ протягом хвороби
Підвищення ШОЕ	Стійке підвищення ШОЕ більш, ніж за 30 мм/год протягом 3 місяців

Активність НАА слід оцінювати на основі клінічних симптомів, показників гострої фази запального процесу та результатів візуалізації. Запропоноване визначення активності НАА в рекомендаціях EULAR 2018 включає визначення ішемічних ускладнень з боку серцево-судинної системи пов'язані з діастолічною дисфункцією ЛШ, постійно підвищені маркери запалення (після виключення інших причин).

Рецидив означає повернення активності захворювання після ремісії: клінічні ознаки ішемії, активне запалення аорти, що призводить до прогресуючої дилатації аорти або великих судин, стенозу або розшарування.

Рефрактерний НАА означає неможливість в процесі призначеного лікування викликати ремісію, незважаючи на використання стандартної терапії.

Ремісія означає відсутність усіх клінічних ознак і симптомів, пов'язаних з активним НАА (нормалізацію ШОЕ, СРБ). Стійка ремісія відноситься до ремісії протягом щонайменше 6 місяців з досягненням найнижчої дози ГКС.

Для оцінки ступеню ушкодження внутрішніх органів рекомендовано призначення МРТ та визначення ступеню, тяжкості стенозу судин, ішемічних проявів та дисфункції органів.

Диференційна діагностика НАА представлена в таблиці 8.8.

Таблиця 8.8. Диференційний діагноз НАА

Захворювання	Схожість	Відмінність	Додаткові методи
Гостра ревматична лихоманка	Зміни серцево-судинної системи, можлива СН	При ГРЛ, на відміну від НАА відмічаються суглобовий синдром, ендокардит (вальвуліт). СН розвивається при повторних атаках на тлі вади серця або ендокардиту	ЕхоКГ, УЗД суглобів
Геморагічний васкуліт	Геморагічний висип, абдомінальний синдром	Геморагічний висип при НАА розташовується несиметрично, поєднується з поліморфними елементами, кардіоваскулярними симптомами; біль в животі розвивається не в перші дні захворювання, а через кілька місяців	Доплерографія
Вузликівий поліартеріт	Лихоманка неясного генезу, біль у кінцівках	ВП не властиві асиметрія або відсутність пульсу та артеріального тиску, СН. У хворих на НАА не спостерігаються вузлики, ліведо, некрози шкіри та слизових оболонок, поліневрит.	Дуплексне сканування судин для діагностики ураження висхідного відділу аорти, черевної аорти, ниркової артерії – ЕхоКГ, аортографія
ЮІА, серонегативні спондилоартрити, хвороба Бехчета	Аортит	При перелічених захворюваннях має місце суглобовий синдром, запальні зміни поширюються лише на проксимальний відділ дуги аорти	УЗД суглобів. Дуплексне сканування судин для діагностики ураження висхідного відділу аорти, черевної аорти, ниркової артерії – ЕхоКГ, аортографія
Вроджена патологія магістральних судин	Асиметрія пульсу і АТ, виявлення деформації аорти і її гілок за допомогою інструментальних методів	Для вродженої судинної патології не характерні тривала лихоманка, біль у м'язах і суглобах, висипання, погіршення зору, біль у животі. Вроджена деформація аорти зазвичай клінічно безсимптомна.	Аортографія

Лікування. Рекомендації щодо лікування НАА екстрапольовані з досліджень для дорослих, оскільки докази високого рівня, включаючи рандомізовані контрольовані дослідження, недоступні для спрямування лікування НАА у дитячому віці.

Для хворих з активним, важким НАА та життєво небезпечними станами лікування розпочинається з високих доз пероральних ГКС або пульсовим введенням ГКС для досягнення швидкого контролю над захворюванням з наступним зниженням дози ГКС, щоб уникнути тривалого прийому високих доз лікування та зниження токсичності. Немає доказів того, що ГКС при внутрішньовенному пульсовому введенні є більш ефективними, ніж високі дози пероральних стероїдів. У дітей внутрішньовенне пульсове введення ГКС з подальшим щоденним дозуванням більш низькими дозами стероїдів може мати перевагу для покращення комплаєнсу та потенційного зменшення побічних ефектів.

Для пацієнтів з НАА в стадії ремісії при прийомі ГКС тривалістю більше 6–12 місяців рекомендовано поступове зниження дози, але оптимальна тривалість застосування ГКС при НАА невідома. Прийом ГКС можна продовжувати довше, якщо хвороба не контролюється належним чином або часто рецидивує.

Традиційно циклофосамід застосовувався у дітей із поширеними або небезпечними для життя захворюваннями, тоді як призначенню метотрексату, азатиоприну і мофетил мікофенолату, віддають перевагу в менш важких випадках.

Останнім часом у дітей активно використовують біологічні агенти, надаючи перевагу над циклофосамідом (інгібітори ФНП- α , інгібітори інтерлейкіну-6 (тоцилізумаб), інгібітори JAK).

Для пацієнтів з НАА при безсимптомному прогресуванні раніше виявленого ураження судин, які підтверджені методами візуалізації, без ознак запалення, рекомендується продовження імуносупресивної терапії без її ескалації/зміни. Судинні ураження можуть прогресувати через низку факторів, які не пов'язані з активним захворюванням, наприклад фіброзування судин у відповідь на ефективне лікування. Через дея-

кий час у таких пацієнтів може формуватись колатеральний кровообіг.

Для пацієнтів з активним НАА з критичним ураженням краніальних або вертебробазиллярних судин доцільно додавати антиагрегантну терапію, що дозволяє знизити ризик ішемії.

В гостру фазу НАА показано призначення:

- преднізолону в дозі не менше 1 мг/кг маси тіла на добу протягом 45-60 днів з поступовим зниженням дози до підтримуючої, тривалість прийому – декілька років;

- метотрексату в дозі не менше 10 мг/м² поверхні тіла 1 раз в тиждень;

- антиагрегантів (пентоксифілін, діпіридамо́л).

Терапія хронічної фази НАА передбачає застосування:

- антиагрегантів (пентоксифілін, діпіридамо́л);

- симптоматичне лікування.

Клінічний/лабораторний моніторинг. Пацієнтам з НАА в стадії клінічної ремісії рекомендовано довгостроковий клінічний моніторинг. Періодичність моніторингу залежить від різних факторів, в тому числі тривалість ремісії, місця ураження, ризик прогресування захворювання, режим імуносупресивної терапії пацієнта та здатність і ймовірність того, що пацієнт достовірно повідомляє про нові ознаки або симптоми.

В стадії клінічної ремісії з підвищенням рівня маркерів запалення рекомендовано диспансерне спостереження без посилення імуносупресивної терапії, тому що підвищення рівня маркерів запалення може бути неспецифічним. В цих випадках більш часто розглядаються клінічні та/або рентгенографічні оцінки активності НАА.

В якості інструменту оцінки активності НАА замість катетерної ангіографії рекомендовано використовувати неінвазивну візуалізацію (КТ-ангіографія, МР-ангіографія, або ПЕТ КТ), оскільки ці методи візуалізації дають інформацію щодо запалення судинної стінки, тоді як ангіографія визначає лише просвіт судин. Катетерну ангіографію можна використовувати для точного визначення центрального артеріального тиску в рамках планування хірургічного втручання або якщо неінвазивні методи не дають достатньої інформації.

Для пацієнтів з НАА рекомендовано регулярно планувати неінвазивні методи візуалізації на додаток до рутинної клінічної оцінки. Регулярне обстеження при НАА дозволить вчасно встановити судинні зміни, навіть в випадках, коли хвороба вважається клінічно неактивною. Оптимальний інтервал між візуалізаційними дослідженнями точно не встановлений (кожні 3–6 місяців або довше). Інтервал може бути коротшим на ранніх стадіях перебігу хвороби та довшим при встановленому діагнозі в стадії ремісії.

Пацієнтам з НАА в стадії клінічної ремісії, але з ознаками запалення у нових судинах (наприклад, новий стеноз або потовщення стінки судини), рекомендується імуносупресивна терапія. Про зростання активності захворювання при МР-ангіографії або КТ-ангіографії свідчить судинний набряк, посилення контрасту, збільшення товщини стінок, що може призвести до пошкодження просвіту з часом. Однак аномальні знахідки в судинах стінки, ідентифіковані за допомогою візуалізації, не обов'язково є специфічними для запалення судин, що потребує оцінки результатів візуалізації у радіолога.

Хірургічне втручання. Для будь-якого пацієнта оперативне втручання на судинах при НАА, вид і терміни втручання має бути спільним рішенням між судинним хірургом і ревматологом.

У пацієнтів зі стійкими клаудикаціями нижніх кінцівок – болісними спазмами в стегнових або литкових м'язах після певних занять (ходьба, підйом по східцях) без ознак активного захворювання, хірургічне втручання не рекомендується. В таких пацієнтів характерним є розвиток колатерального кровообігу, який минає стеноз судин кінцівок і, таким чином, хірургічне втручання може не знадобитися.

Для пацієнтів із НАА при посиленні симптомів ішемії кінцівки/органів під час отримання імуносупресивної терапії перевагу має ескалація імуносупресивної терапії над хірургічним втручанням.

Для пацієнтів з НАА та реноваскулярною гіпертензією зі стенозом ниркової артерії призначають антигіпертензивні препарати та імуносупресивна терапія. Хірургічне втручання

може бути застосоване при гіпертонії, рефрактерної до медичних засобів, або при погіршенні функції нирок.

Також медикаментозна терапія має перевагу над хірургічним втручанням у пацієнтів зі стенозом краніоцервікальних судин без клінічних симптомів.

При прогресуванні симптомів ішемії кінцівки/органів хірургічне втручання може бути відкладене до ліквідації симптомів активного захворювання. Хірургічне втручання під час активного захворювання проводиться, якщо у пацієнта є вірогідність розвитку небезпечних станів (інсульт, втрата життєздатності кінцівки або ішемія міокарда). Об'єм оперативного лікування включає: протезування, шунтування, ендартеректомію.

Прогноз в цілому сприятливий. Більш серйозний прогноз у дітей раннього віку з розповсюдженим ураженням аорти і її гілок і хронічним рецидивуючим перебігом хвороби. Смертність мінімальна. Причиною смерті в тяжких випадках можуть бути недостатність кровообігу, розрив аневризми аорти, крововилив в головний мозок, хронічна ниркова недостатність.

Системні васкуліти, асоційовані з анти-нейтрофільними цитоплазматичними антитілами

Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера (ГВ), (гранулематозний поліангіїт, хвороба Вегенера) – важке життєвозагрозливе аутоімунне захворювання, що характеризується розвитком системного, асоційованого з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) некротичного васкуліту судин середнього та дрібного калібру та некротизуючого гранулематозного запалення дихальних шляхів і некротизуючого гломерулонефриту з можливим залученням до патологічного процесу інших органів і систем.

Вперше хвороба описана як самостійна нозологічна форма Фрідріхом Вегенером у 1936 році, завдяки чому названа його іменем.

Код за МКХ-10: М 31.3; **МКХ-11:** 4A44.A₁

Епідеміологія. Точних даних про поширеність ГВ немає. У дорослих вона становить 1-3 випадки на 100 000 населення. Захворюваність коливається від 3 до 12 випадків на 1 000 000. В європейській популяції хвороба виявляється частіше у чоловіків у співставленні чоловіки-жінки (1,5:1). Частіше хворіють люди, які народились в середніх та північних широтах.

Серед дітей ГВ зустрічається рідко – 0,1-0,3 випадки на 100 000 дитячого населення. Проте, з'являються дані про збільшення його частоти в дитячій популяції. Захворюваність дітей за даними канадських вчених з 2000 року підвищилась до 6,39 випадків на 1 млн. населення за рік.

Етіологія ГВ невідома. Певну етіологічну роль відіграють інфекційні агенти: хламідії, *Helicobacter pilori*, цитомегаловірус, віруси гепатитів В і С, Епштейн Барр вірусна інфекція. Визначається асоціація захворювання з парвовірусом В 19 і золотистим стафілококом (*Staphylococcus aureus*).

Тригерну роль можуть відігравати гіперчутливість до антибіотиків, протитуберкульозних, противірусних препаратів, сульфаніламідів, особливо при довготривалому їх прийомі, та ідіосинкразія до сироваток і вакцин.

Непрямым підтвердженням етіологічної ролі інфекційних агентів є часте виникнення або загострення захворювання в осінньо-весняні періоди року, після перенесених ГРВІ, а також утворення гранулом, як відображення індукованих інфекцією Т-клітинних реакцій організму. Не виключається певна роль наявності складної взаємодії між впливом різних факторів навколишнього середовища та спадковою схильністю до активації аутоімунних реакцій та запальних процесів в організмі.

Патогенез. Провідну роль в патогенезі ГВ на теперішній час відводять антинейтрофільним цитоплазматичним антитілам (АНЦА), які в активній фазі хвороби виявляють у 80-90% пацієнтів, а їх титри значно зростають при рецидивах захво-

рювання. В якості антигена АНЦА виступає фермент серинова протеїназа 3 (ПР3-АНЦА), який знаходиться в азурофільних гранулах нейтрофілів. Серед ефектів ПР3-АНЦА присутня спроможність активації нейтрофілів з утворенням активних форм кисню, секрецією еластази та протеїнази 3, що сприяє ураженню судинних стінок та тканин в організмі хворих.

Патогенетичну роль при ГВ також відіграють система комплементу та утворення ЦІК. Антитіла до протеїнази-3 (АП3-цАНЦ) зв'язуються з цим ферментом, до них приєднується комплемент і утворюються ЦІК, які уражають клітини ендотелію та сприяють запальному процесу в судинах і позасудинних тканинах. При ураженні нирок у хворих виявляють антитіла до іншого ферменту азурофільних гранул нейтрофілів – мієлопероксидази (МПО-АНЦА), ці антитіла індукують розвиток некротичного гломерулонефриту та геморагічного капіляриту.

Патоморфологія. Для ГВ характерним є панартеріїт середніх та дрібних артерій мікроциркулярного русла у вигляді мукоїдної дезорганізації сполучної тканини, фібриноїдного некрозу стінок судин з наступним склерозом, стенозуванням та утворенням аневризматичних розширень. Ураження судин носять системний характер, до патологічного процесу залучаються не тільки середні та дрібні артерії але і вени усіх калібрів.

У стінках дрібних артерій та вен, в оточуючих їх тканинах формуються запальні гранульоми з поліморфним складом та безпорядним розташуванням клітин. На початку патологічного процесу гранульоми складаються з лімфоцитів, гістіоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, в подальшому при тривалому процесі в гранульомах превалюють фібробласти та плазмоцити.

Явища гранулематозного запалення та некротичного васкуліту спостерігаються в слизових оболонках верхніх дихальних шляхів, додаткових пазухах носа, носоглотки, в тканинах бронхів і легень.

У нирках гранульоми спостерігаються рідко. На початку захворювання з'являються ознаки вогнищового чи дифузного інтракапілярного гломерулонефриту, в подальшому екстракапілярного некротичного гломерулонефриту.

Класифікація ГВ. Запропонована Асоціацією ревматологів України (2004):

I. Клініко-морфологічна характеристика уражень:

- *легені:* інфільтративне ураження легень з розвитком дихальної недостатності, інфаркти легень, плеврити, абсцеси, легеневі кровотечі, бронхообструктивний синдром;

- *верхні дихальні шляхи:* риніти, синусити, виразково-некротичне ураження слизової оболонки глотки, гортані, трахеї, виразковий стоматит, хейліт, некротичне ураження мигдаликів;

- *шкіра та м'язи:* поліморфна екзантема, геморагічні та папульозні висипки, виразково-некротичні зміни шкіри, вузлики, міопатія з розвитком атрофії;

- середній облітеруючий отит, лабіринтит;

- некротизуючий склерит, кон'юнктивіт, кератит;

- *серце:* коронарит із розвитком ішемії міокарду, перикардит, міокардит, ендокардит, формування вад клапанів;

- *суглоби:* артрити, артралгії;

- *сечова система:* геморагічний цистит, нефропатія;

- *ШКТ:* гострий або хронічний панкреатит, виразково-некротичні зміни печінки, кровотечі;

II. Перебіг: гострий, підгострий, хронічний;

III. Ступінь активності: 0 – активність відсутня; I – мінімальна; II – помірна; III – висока.

Клінічна картина. Початок хвороби може бути гострим (з розвитком клінічної симптоматики протягом декількох тижнів) або первинно-хронічним (Таб. 8.9.).

Визначають наступні стадії розвитку гранулематозного поліангіїту:

I – локальне ураження верхніх дихальних шляхів, середнього вуха, очей;

II – легенева (ураження легень з проявами виразково-некротичного запалення);

III – генералізації процесу з ураженням, нирок/інших внутрішніх органів;

IV – ниркова та/або легенево-серцева недостатність, термінальний стан.

Таблиця 8.9. Клінічні прояви ГВ

Локалізація процесу	Клінічні симптоми
Ураження носа	Стійка ринорея, гнійно-кров'янисті виділення із носа, носові кровотечі, утруднення дихання, коричневого кольору сухі кірки в порожнині носа, погіршення нюху до аносмії, перфорація носової перетинки, формування «сідлоподібної» деформації носа
Синуси (пазухи) носа	Синусит з рентгенологічними ознаками руйнування кісток, зокрема стінок верхньощелепної пазухи
Ураження органа слуху	Зниження слуху внаслідок гранулематозного запалення середнього вуха, можливе руйнування скроневих кісток, в тому числі соскоподібного відростка, з розвитком приглухуватості, зниження слуху внаслідок облітеруючого і осифікуючого лабіринтиту
Порожнина рота	Гіперпластичний гінгівіт, виразки язика і порожнини рота, рідко - пошкодження піднебіння
Орган зору	Кон'юнктивіт, склерит (часто некротичний), епісклерит, передній увеїт, обструкція назолакримального тракту; гранулематоз орбіти (псевдотумор) проявляється екзофтальмом, обмеженням рухливості очного дна, кератитом, набряком кон'юнктиви очного яблука і набряком диску зорового нерва, закінчуючись його атрофією і сліпотю
Залучення глотки, гортані та трахеї	Біль в горлі, охриплість голосу, стридорозне дихання, субглотковий стеноз
Легені	Кашель, інколи надсадний, біль в грудній клітці, задишка, кровохаркання. У деяких хворих зміни в легенях виявляються тільки при рентгенографії грудної клітки. Можливе приєднання дифузного альвеоліту з масивною легеневою кровотечею. Ураження бронхіол призводить до порушення бронхіальної прохідності і вторинної бронхіальної астми. Бронхіальна обструкція головних бронхів може бути причиною ателектаза сегменту або частки легені.

Закінчення табл. 8.9.

Локалізація процесу	Клінічні симптоми
Серце	Перикардит, міокардит, ендокардит. Рідко ураження мітрального або тристулкового клапана з формуванням вади. При коронариті розвивається больовий або безбольовий інфаркт міокарда. Можливо формування гранульоми у провідній системі серця з розвитком порушень ритму серця (повна атріовентрикулярна блокада, пароксизмальна тахікардія, миготіння передсердь, суправентрикулярна тахіаритмія)
Шлунково-кишковий тракт	Рідко васкуліт мезентеріальних судин, можливі інфаркти селезінки (зазвичай визначаються при секційному дослідженні). Утворення гранульоми в слизовій оболонці шлунка може імітувати пухлину. Ураження підшлункової залози проявляється гострим або хронічним панкреатитом. Ішемічний ентерит з можливим розвитком шлунково-кишкової кровотечі, перфорації стінки кишки.
Нирки	Гломерулонефрит (васкуліт судин малого калібру нирок). При біопсії нирок іноді визначається васкуліт судин середнього калібру
Ураження шкіри	Включає пурпуру, що пальпується, виразки, папули, везикули
Суглоби	Мігруючі артралгії або поліартрит (великих та дрібних суглобів) без розвитку стійкої деформації суглобів
Периферична нервова система	Периферичні мононеврити (що мають змішаний сенсорний і моторний характер)
Центральна нервова система	Уражається рідко. Спостерігається клініка хронічного менінгіту. Можливий інтрацеребральний або субарахноїдальний крововилив

Дебют захворювання часто починається з ураження верхніх дихальних шляхів, яке протягом значного часу може бути єдиним проявом хвороби при наявності загально запальних симптомів (лихоманка, схуднення, слабкість, підвищена втомлюваність, збільшення ШОЕ).

Погіршення слуху або його втрата свідчить про ураження у пацієнтів середнього вуха, наявність серозного отиту. Грану-

лематоз середнього вуха може спричиняти фізичний тиск на VII пару черепних нервів, що розташовується біля VIII пари. Ураження внутрішнього вуха також може асоціюватись з вестибулярною дисфункцією (дзвін у вухах, нудота, головокружіння).

При ураженні органа зору спостерігаються почервоніння склер, світлобоязнь, біль в очах. З прогресуванням хвороби розвивається некротичний склерит, який може призвести до хронічних виразок склери та втрати зору.

У окремих пацієнтів спостерігаються ознаки підкладкового ларингіту з гранулематозним запаленням гортані та трахеї, що в подальшому може призвести до їх стенозу та гострої асфіксії.

У значної кількості пацієнтів першою клінічною ознакою може бути ураження легень, при цьому у окремих хворих воно має безсимптомний перебіг і виявляється лише при рентгенографії грудної клітини.

Зміни з боку нирок виявляються на момент постановки діагнозу приблизно у 20% хворих, в подальшому – до 80%. Поряд з сечовим синдромом у пацієнтів зростають азотемічні показники та знижується клубочкова фільтрація за кліренсом ендогенного креатиніну. Динаміка зростання ниркової недостатності різна: при швидкопрогресуючому гломерулонефриті вона становить від 4-8 тижнів до 1,5-2 років. У окремих хворих нефропатія має більш доброякісний перебіг і проявляється довгий час лише протеїнурією та гематурією. Артеріальна гіпертензія не характерна для хвороби Вегенера.

На початку хвороби у дітей часто спостерігаються артралгії, інколи явища поліартриту без стійких деформацій. При запаленні фалангових артерій можуть розвиватися ішемія та гангрена пальців.

Ураження шкіри у хворих проявляються геморагічними та папульозними висипками; виразково-некротичними змінами шкіри нижніх і верхніх кінцівок.

Діагностика. Діагноз ГВ ґрунтується на наявності характерної клінічної тріади: виразково-некротичні зміни у верхніх дихальних шляхах, трахеї та бронхах, ураження легень, ураження нирок.

Враховуються результати лабораторного обстеження (Таб. 8.10.), дані рентгенографії, КТ, МРТ і гістологічного дослідження біоптатів уражених органів (легень, нирок або ділянок слизової оболонки назофарингеальної зони).

Таблиця 8.10. Показники лабораторних тестів при ГВ

Дослідження	Типові результати
Розгорнутий клінічний аналіз крові	- анемія нормохромна, нормоцитарна; при альвеолярній кровотечі можлива гостра тяжка анемія, - лейкоцитоз від легкого до помірного, зазвичай не більше $18 \times 10^9/\text{л}$ – $20 \times 10^9/\text{л}$ - тромбоцитоз від помірного до різко вираженого (кількість тромбоцитів від $400 \times 10^9/\text{л}$, зрідка до $1000 \times 10^9/\text{л}$)
Електроліти	Гіперкаліємія у випадку вираженої дисфункції нирок
Печінкові проби	Ураження печінки не характерне для ГВ, але при її залученні в патологічний процес збільшується вміст аспартатамінотрансферази і аланінамінотрансферази у сироватці крові
Розгорнутий клінічний аналіз сечі	- гематурія (від легкої до вираженої) - еритроцитарні циліндри - протеїнурія
ШОЕ/СРБ	Значне збільшення в гострій фазі, гарна кореляція з активністю процесу
Антинуклеарні антитіла	Негативні
РФ	Позитивний у 40-50% хворих
Рівні С3, С4 комплементу	Рівні комплементу коливаються від нормальних до збільшених при ГВ, на відміну від СЧВ, криоглобулінемії і ін. захворювань, при яких імунні комплекси, грають більш важливу роль
АНЦА	Позитивний у 60-90% хворих при ГВ. Антитіла до протеїнази 3 знаходять у 90% хворих з ураженням дихальних шляхів, нирок і тільки у 70% хворих без ураження нирок
Антитіла до гломерулярної базальної мембрани	Виявляються лише у окремих пацієнтів із ГВ

Інструментальні методи дослідження. Рентгенографія органів грудної клітини. Рентгенологічно визначаються множинні білатерально розташовані вогнищеві тіні, вузлики та інфільтрати, які схильні до деструкції з утворенням тонкостінних порожнин, збільшені лімфовузли, ознаки ателектазів, наявність ексудативного плевриту.

Більш інформативною для оцінки ступеня ураження бронхо-легеневої системи є **КТ** високорозподільної здатності та **MPT**. В легенях виявляються множинні двосторонньо розташовані вузлики, неспецифічні паренхіматозні інфільтрати, порожнини розпаду, інфаркти, ділянки перибронхіального запалення, плеврального випоту. Можливим є виявлення стенозу гортані, окремих ділянок трахеї, бронхів; потовщення міжальвеолярних перетинок, ознаки ураження периферичних відділів легеневої артерій.

Дослідження функції зовнішнього дихання (спірографія, пульсоксиметрія). При проведенні спірографії майже у 50% хворих виявляються порушення функції бронхо-легеневої системи за обструктивним типом та у 30-40% – за реструктивним. Ступінь порушення газообміну в організмі оцінюють за допомогою пульсоксиметрії.

Гістологічне вивчення біоптатів. У легеневої тканині виявляють ознаки гранулематозного запалення і васкуліту. У слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів – ознаки гранулематозного запалення та некрозу; явища васкуліту можуть не проявлятися. Біоптати нирок підтверджують розвиток некротизуючого гломерулонефриту.

Диференційний діагноз. Наведений в таблиці 8.11.

Таблиця 8.11. Диференціальна діагностика ГВ

Нозологія	Відмінні ознаки
Мікроскопічний поліангіт	Немає руйнування тканин верхніх дихальних шляхів і легень, відсутні гранульоми
Синдром Чарджа-Стросса	В анамнезі наявна алергія, характерна еозинофілія, відсутні гранульоми
СЧВ	Наявність антинуклеарних антитіл, антитіл до двоспиральної ДНК і S_m -антигену
Синдром Гудпасчера	У хворих визначаються антитіла до базальних мембран

Діагноз ГВ базується на використанні класифікаційних критеріїв діагностики, які були розроблені Американською Колегією Ревматологів (АКР) (Таб. 8.12.).

Таблиця 8.12. Критерії діагностики ГВ АКР (1990)

<p>1. Запалення носової і ротової порожнини Розвиток болісних або безболісних виразок порожнини рота, гнійні або кров'яністі виділення з носа.</p> <p>2. Патологічні зміни на рентгенограмі легень Наявність вузликів, фіксованих інфільтратів або порожнин розпаду.</p> <p>3. Зміна сечового осаду Мікрогематурія (>5 еритроцитів в полі зору) або еритроцитарні циліндри</p> <p>4. Гранулематозне запалення при біопсії Гістологічні зміни у вигляді гранулематозного запалення в межах судинної стінки артерії або в периваскулярній, або екстравазальній області (артерій або артеріол)</p> <p>Необхідна кількість критеріїв: 2 Чутливість: 88,2%, специфічність: 92%</p>

Специфічним діагностичним маркером ГВ є виявлення в сироватці крові антинейтрофільних цитоплазматичних анти-тіл, а саме їх фракції (цАНЦА), які реагують із протеїназою 3. Чутливість цього тесту залежно від активності хвороби та її стадії становить до 90%, а специфічність – 98%.

Приклад формулювання діагнозу. ГВ, гострий перебіг, активність II, стадія III, ураження верхніх дихальних шляхів (синусити), легень (інфільтрація, дихальна недостатність II-III), нирок (гломерулонефрит, протеїнурія, гематурія).

Лікування. Метою лікування ГВ є індукція, досягнення та підтримка ремісії вперше діагностованого або персистуючого ГВ, методом призначення патогенетично обґрунтованої протизапальної та імуносупресивної терапії:

- ГКС – преднізолон у дозі 1 мг/кг добу на 1-2 місяці з подальшим поступовим зменшенням добової дози до підтримуючої та відміною її при досягненні стійкої ремісії.

- Цитостатики (циклофосфамід або азатиоприн) одночасно з ГКС у гострому періоді хвороби.

Циклофосфамід – у дозі 1-2 мг/кг добу (не більше 60 мг) протягом року, потім під контролем стану дитини та ла-

бораторних показників поступово, по 12,5 мг кожен місяць, зменшують дозу препарату.

Азатиоприн на першому тижні – 25 мг на добу, при добрій переносимості дозу підвищують до 2 мг/кг/добу.

У випадках високого ступеня активності ГВ призначається пульс-терапія преднізолоном та циклофосфаном за стандартною методикою. В останні роки значне місце в лікуванні різних нозологічних форм васкулітів займають генно-інженерні біологічні препарати (ГБП).

Згідно рекомендацій 2021 року Американської Колегії Ревматологів та Фонду васкулітів (VF) замість циклофосфаміду при вперше діагностованому прогресуючому або персистуючому життєвоzagрожуючому ГВ, або при ураженні у хворих життєвоважливих органів замість циклофосфану рекомендовано призначати ритуксимаб: дітям в дозі 375 мг/м² 1 раз на тиждень протягом місяця (4 рази) або в дозі 575 мг/м² (площа поверхні тіла ≤ 1,5 м²) чи 750 мг/м² (площа ≥ 1,5 м²) не більше 1000 мг за в/в введення з інтервалом 2 тижні.

У випадку прогресуючого перебігу хвороби без ураження життєво важливих органів та загрози життю дитини рекомендовано призначати метотрексат (внутрішньо чи підшкірно до 25 мг/тиждень), краще в комбінації з ГКС. Така комбінація має перевагу перед застосуванням комбінації азатиопіріну з ГКС або мікофенолату мофетилу з ГКС.

При досягненні ремісії, підтримуючу терапію у хворих з ураженням життєвоважливих органів краще продовжувати ритуксимабом (в дозі 250 мг/м² 1 раз на 6 місяців), ніж метотрексатом чи азатиоприном.

Пацієнтам, які отримують ритуксимаб при гіпогаммаглобулінемії (IgG < 3 г/л) та рецидивуючих інфекціях рекомендовано призначення внутрішньовенного імуноглобуліну.

У випадках ГВ рефракторного до лікування ГКС, цитостатиками, ритуксимабом додатково призначають внутрішньовенний імуноглобулін.

За показами в комплексному лікуванні ГВ використовують:

- антикоагулянти: гепарин в дозі 150-300 ОД/кг/добу підшкірно, 4 введення під контролем показників коагулограми;

- антиагреганти: пентоксифілін, діпіридамо́л, тіклопідин (з 14 років) під контролем показників коагулограми, кількості тромбоцитів.

Лікування об'ємних утворень (псевдотумор орбіти) та підстулкового та/або ендобронхіального стенозу проводять надаючи перевагу імуносупресивній терапії та у співпраці зі спеціалістами – отоларингологами або пульмонологами, які мають досвід у лікуванні ГВ.

В періоді ремісії пацієнтам з термінальною стадією хронічної хвороби нирок може бути розглянуте питання про трансплантацію нирки. На теперішній час вважається, що ризик відторгнення трансплантату у таких хворих вище, ніж при інших захворюваннях, але особливу увагу у таких хворих надають їх моніторингу щодо попередження рецидиву васкуліту.

Прогноз при ГВ не зовсім сприятливий. У випадках пізньої діагностики захворювання, неадекватного лікування майже 80% хворих мають несприятливий прогноз протягом першого року. Прогноз значно покращився після введення в практику лікування комбінації ГКС та циклофосфану і застосування ГІБП (ритуксимаб).

Важливими в покращенні прогнозу є рання діагностика та своєчасно розпочата агресивна терапія згідно активності, клінічних особливостей, перебігу та стадії хвороби, наявності і ступеня ураження життєвоважливих органів і систем.

Мікроскопічний поліангіт

Мікроскопічний поліангіт (МПА) – це некротизуючий васкуліт дрібних судин (капілярів, венул, артеріол) без або з мінімальною кількістю імунних депозитів, у клінічній картині якого переважають явища некротизуючого гломерулонефриту і легеневі капіляриту.

Вперше хвороба була відокремлена від класичного вузликового периартеріїту у 1948 році, коли Davon із співавторами під час розтину виявили випадки некротичного гломеруло-

нефриту, при яких були відсутні ураження судин середнього калібру, артеріальні аневризми та інфаркти нирок.

У 1994 році результатом консенсусної конференції Чапел-Хілл (CHCI) стало чітке визначення основної різниці між МПА, як васкулітом в артеріолах, венулах або капілярах та класичним ВП, для якого характерне переважання уражень судин середнього калібру.

Епідеміологія. Захворюваність на МПА становить 0,36 випадків на 100 000 населення на рік. Серед дорослих МПА діагностують у 10 разів частіше, ніж ВП і у 2 рази частіше, ніж ГВ. Захворюваність у дітей невідома, частіше хворіють особи чоловічої статі.

Етіологія. Причини МПА невідомі, генетична схильність не доведена.

Патогенез. Важливу роль в патогенезі захворювання надають антинейтрофільним цитоплазматичним антитілам. До 70% хворих на МПА є АНЦА-позитивними.

Патоморфологія. Морфологічними особливостями МПА є: некротизуючий васкуліт дрібних судин (капілярів, артеріол і венул), який має розповсюджений характер; відсутність гранульом, вогнищ розпаду тканин, ЦІК або антитіл до базальної мембрани; домінуюча присутність нейтрофілів в запальному інфільтраті. Найбільш характерні патологічні зміни виявляються у нирках, шкірі та легенях. В нирках це явища сегментарного некротизуючого гломерулонефриту, який поєднується з екстракапілярною проліферацією епітеліальних клітин і формуванням півмісяців.

Класифікація МПА. Запропонована Асоціацією ревматологів України (2004) і наведена в таблиці 8.13.

Таблиця 8.13. Клінічна класифікація МПА

Перебіг	Гострий Підгострий Хронічний
Ступінь активності	Відсутня (0) Мінімальна (I) Помірна (II) Висока (III)

Закінчення табл. 8.13

Клініко-морфологічна характеристика уражень	
Нирки	Фокальний, сегментарний, некротизуючий екстракапілярний гломерулонефрит, м'яка артеріальна гіпертензія
Кістково-м'язова система	Артралгії, міалгії, артрит
Шкіра	Пурпура, везикуло-папульозний висип, виразково-некротичні зміни
Дихальна система	Атрофічний некротизуючий риніт, синусит, легеневі капілярити, некротизуючий альвеоліт з геморагіями, плеврит
Периферична нервова система	Полінейропатія

Клінічна картина. При МПА спостерігається короткий продромальний період з переважно неспецифічними скаргами грипоподібного синдрому. В подальшому, в початковій стадії хвороби з'являються ураження верхніх дихальних шляхів (риніт, патологія придаткових пазух носа, середнього вуха), виникають типові ураження шкіри. В розгорнутій стадії основними є ураження нирок і легень. Клінічно ураження нирок найчастіше проявляються швидкопрогресуючим гломерулонефритом з нефротичним синдромом, рідше – тільки сечовим синдромом. Легені уражаються у 12-30% хворих. Клінічні прояви: кашель, біль у грудній клітці, кровохаркання, можлива легенева кровотеча.

Діагностика.

Лабораторні дослідження. В загальному аналізі крові виявляють нейтрофільний лейкоцитоз, підвищену ШОЕ, помірну гіпохромну анемію. Характерним для МПА є підвищення концентрації СРБ, у 40-50% випадків виявляють РФ. Підтверджується діагноз визначенням перинуклеарних АНЦА, які реагують з мієлопероксидазою. В аналізі сечі – мікрогематурія, протеїнурія.

Гістологічні дослідження. Для діагностики використовують біоптати шкіри, нирок, легень. У шкірі виявляють ознаки лейкоцито-кlastичного васкуліту; у нирках – капілярит

клубочків, сегментарний некротизуючий нефрит, який у 80-90% поєднується з екстракапілярною проліферацією епітеліальних клітин і формуванням півмісяців. В окремих випадках виявляють тубулоінтерстиціальний нефрит. В легенях визначаються септальні капілярити з нейтрофільною інфільтрацією, рідко – некротизуючий альвеоліт.

Інструментальні дослідження. При рентгенологічному дослідженні виявляють транзиторні легеневі інфільтрати без розпаду. Ознаки альвеоліту.

Диференційний діагноз. Наведений в таблиці 8.14.

Таблиця 8.14. Диференційна діагностика МПА

Клінічна ознака	Гранулематоз Вегенера	МПА	синдромом Чарга-Стросс
Ураження вуха, носа, горла	Перфорація носової перетинки, деформація носа, нейросенсорна або кондуктивна туговухість, під'язковий стеноз	Ураження відсутні або легкі	Алергічний риніт, поліноз носа, кондуктивна туговухість
Ураження очей	Склерит, епісклерит, увеїт, орбітальна псевдопухлина	Іноді склерит, епісклерит, увеїт	Іноді склерит, епісклерит, увеїт
Ураження легень	Вузлики, інфільтрати або порожнини, альвеолярні кровотечі	Альвеолярні кровотечі	Астма, легкі інфільтрати, альвеолярні кровотечі
Ураження нирок	Сегментарний некротизуючий гломерулонефрит, іноді гранулематозні зміни	Некротизуючий гломерулонефрит з екстракапілярною проліферацією епітеліальних клітин і формуванням півмісяців	Сегментарний некротизуючий гломерулонефрит
Ураження серця	Іноді ураження клапанів	Ураження виникають рідко	СН

Закінчення табл. 8.14

Клінічна ознака	Гранулематоз Вегенера	МПА	синдромом Чарга-Стросс
Ураження нервової системи	Нейропатія зумовлена васкулітом (10%)	Нейропатія зумовлена васкулітом (58%)	Нейропатія зумовлена васкулітом (68%)
Гістологічні зміни	Лейкоцитокластичний васкуліт, некротизуюче гранулематозне запалення	Лейкоцитокластичний васкуліт, відсутність гранулематозного запалення	Інфільтрація тканин еозинофілами, васкуліт, гранульоми
Наявність АНЦА	80-90%	70%	50%
АНЦА до:	Протеїнази 3 > мієлопероксидази	Мієлопероксидази > протеїнази 3	Мієлопероксидази > протеїнази 3
Еозинофілія	Іноді, легка	Немає	Завжди

При МПА на відміну від ВП практично не пошкоджуються судини середнього калібру, не формуються аневризми. Для клінічного перебігу не характерний тривалий ізольований продромальний період, навпаки у хворих швидко приєднуються зміни задіяних в патологічний процес органів і систем. Розвивається клінічно швидко прогресуючий некротичний гломерулонефрит, який поєднується з екстракапілярною проліферацією епітеліальних клітин і формуванням півмісяців. Також при ВП частіше на тлі тривалого продромального періоду розвиваються ураження суглобів, периферичної і центральної нервової системи, спостерігаються інфаркти внутрішніх органів, має місце сечовий синдром, функція нирок порушується незначно.

У сироватці крові при МПА присутні АНЦА до мієлопероксидази але характерні для ВП відкладення імунних комплексів у стінках уражених судин відсутні.

Діагностичні критерії МПА включають:

- Лихоманку, нездужання, схуднення;
- Артрит, міалгії;

- Наявність легеневих інфільтратів (ускладнені кровотечею);
- Швидкопрогресуючий гломерулонефрит;
- Шкірні прояви (некротизуючий васкуліт дрібних судин);
- HNO-симптом;
- Моно- або полінейропатія;
- Наявність АНЦА, що реагують із мієлопероксидазою.

Приклад формулювання діагнозу: Мікроскопічний поліангіт, підгострий перебіг, активність II з ураженням шкіри (везикуло-бульозний висип), ураження нирок (гломерулонефрит), поліартралгії, міалгії.

Лікування. Метою терапії МПА є індукція, досягнення та підтримка ремісії, запобігання ураженню життєвоважливих органів, зниження ризику рецидиву.

Згідно з сучасними рекомендаціями (ACR/UF-2021) для індукції ремісії прогресуючого або персистуючого МПА з життєвозагрожуючим клінічним перебігом або з ураженням життєвоважливих органів хворим разом з ГКС (перорально або у вигляді пульс-терапії) перевагу надають призначенню ритуксимаба, замість циклофосфана.

У випадках МПА без загрози для життя дитини та без ураження життєвоважливих органів індукцію ремісії починають з призначення терапії ГКС в поєднанні з метотрексатом (per os або підшкірно), або азатиоприном чи мікофенолата мофетилом.

При рефрактерному до ритуксимабу або циклофосфану МПА рекомендується призначення довенного введення імуноглобуліну.

У пацієнтів з високим ризиком розвитку термінальної ниркової недостатності до комплексного лікування додають плазмаферез, лімфоцитоферез, імуносорбцію.

Прогноз у хворих на МПА зумовлений переважно тяжкістю ураження нирок. Значно рідше причиною летальних випадків є легеневі кровотечі та інфекційні ускладнення.

Синдром Чарджа-Стросса

Синдром Чарджа-Стросса (СЧС), (алергічний гранулематоз і ангіїт, гіпереозинофільна астма з васкулітом, еозинофільний гранулематозний васкуліт) – гранулематозне еозинофільне запалення із залученням дихальних шляхів і некротизуючий васкуліт судин малого та середнього калібру, які часто поєднуються з бронхіальною астмою та еозинофілією.

Код за МКХ-10: М 30.1

Ознаки захворювання були описані в 1951 році Jacob Churg та Lotte Strauss і з того часу воно називається їхнім іменем – синдром Чарга-Стросса або в іншій транскрипції Черджа-Стросса. СЧС поряд з ГВ та МПА, відноситься до некротизуючих васкулітів, що асоціюються з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА).

Епідеміологія. Щорічна захворюваність на СЧС складає від 0,5 до 6,8 випадків на один мільйон населення; а розповсюдженість – від 10,7 до 13 випадків на 1 мільйон населення. У дітей СЧС зустрічається рідко, частіше реєструється у віці старше 7 років, достовірних розбіжностей за статтю не виявлено.

Етіологія. Не виявлено зв'язку захворювання з інфекцією, зокрема з вірусом гепатиту В (як при ВП). Відмічено, що СЧС в окремих випадках спостерігався після вакцинації, проведення гіпосенсибілізації, застосування макролідів, препаратів для лікування бронхіальної астми – антагоністів лейкотрієнових рецепторів та омалізумабу – препарату на основі моноклональних антитіл, що направлені проти імуноглобуліна Е. Проте, наявності причинно-наслідкового зв'язку захворювання з дією зазначених факторів не встановлено.

Спадкова схильність до СЧС не описана. Однак у генетичних дослідженнях показано участь ряду сприятливих спадкових факторів, зокрема, гаплотипу інтерлейкіну-10 – ІЛ10.2, що асоціюється з підвищеною експресією ІЛ-10; алельних варіантів HLA-DRB1*04 і HLA-DRB1*07 і гена HLA-DRB4, які частіше визначаються у пацієнтів із СЧС, ніж у здорових осіб; і, можливо, поліморфізму CD226 Gly307Ser.

Патогенез. В аутоімунний процес при СЧС залучені еозинофіли, лімфоцити та ендотеліальні клітини. Домінує Th₂-тип імунної відповіді з гіперпродукцією цитокінів різних видів запальних цитокінів: IL-3, 4, 5, 6, 10, 13, ФНП-α, гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора, хемокіну.

Важливу роль в патогенезі відіграють антитіла до лізосомальних ферментів нейтрофілів, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА) до мієлопероксидази. В осіб із СЧС титри пАНЦА корелюють з тяжкістю захворювання: зниження відображає ефективність імуносупресивної терапії, що проводиться, і, навпаки, зростання титрів пАНЦА розглядається як ознака загострення захворювання.

Патоморфологія. СЧС займає проміжне місце між некротизуючим та гранулематозним васкулітом. В біоптаті легень, шкіри, серця, периферичних нервів виявляють ознаки некротизуючого та гранулематозного сегментарного васкуліту судин переважно дрібного, іноді середнього калібру, вен і венул, позасудинні еозинофільні гранульоми та інфільтрацію тканин еозинофілами.

Клінічна картина. Характерні особливості клінічної картини наведено в таблиці 8.15.

Таблиця 8.15. Клініко морфологічна характеристика уражень при СЧС

Ураження дихальної системи	Алергічний риніт, астма, легеневі інфільтрати
ШКТ	Гастрит, ентерит, перфорація кишечника, перитоніт, кишкова непрохідність, виразковий коліт
Серцево-судинна система	Порушення ритму, провідності, кардит, перикардит, інфаркт міокарда, ендокардит, артеріальна гіпертензія, СН
Шкіра	Пурпура, еритема, вузлики, кропив'янка, ліведо, виразково-некротичні зміни
Периферична нервова система	Нейропатія
Центральна нервова система	Енцефалопатія, інсульт

Закінчення табл. 8.15

Нирки	Вогнищевий нефрит, некротизуючий гломерулонефрит
Кістково-м'язова система	Артропатія, поліартрит, поліміозит, міопатія

Продромальний період може тривати багато років і характеризується різними алергічними проявами: алергічний риніт, поліпоз, бронхіальна астма, які зазвичай важко контролюються.

У другій фазі (еозинофільних інфільтратів) виникає еозинофілія в периферичній крові та еозинофільна інфільтрація тканин у різних органах, включаючи легені та ШКТ (еозинофільна пневмонія, синдром Леффлера, еозинофільний гастроентерит).

Третя фаза хвороби (системний васкуліт) характеризується частими та важко протікаючими нападами бронхіальної астми, появою ознак системного васкуліту.

У типових випадках в анамнезі захворювання відзначається бронхіальна астма, алергічний риніт, який часто ускладнюється поліпозними розростаннями слизової оболонки носа, приєднанням синуситів, та наявністю скарг на утруднене дихання, кашель і задишку.

Можлива поява порушень чутливості та обмеження рухів, що асоційовано з розвитком поліневриту і таких скарг, як слабкість, включаючи «стопу, що звисає», оніміння кінцівок та інше.

Серед інших симптомів у хворих відзначають втому, біль у суглобах, міалгії, а також виділення з носа або закладеність носа.

Ураження нирок не є частим клінічним симптомом СЧС. Значно частіше у хворих виявляються ураження серцево-судинної системи (міокардит, порушення ритму, артеріальна гіпертензія, рестриктивна і дилатаційна кардіоміопатія, констриктивний перикардит).

Класифікація. Клінічну класифікацію СЧС наведено в таблиці 8.16.

Таблиця 8.16. Клінічна класифікація СЧС

За перебігом:	За стадією розвитку:	За ступенем активності:
- гострий; - хронічний.	I (продромальна) II (розгорнута) III (термінальна)	0 (відсутня) I (мінімальна) II (помірна) III (висока)

Діагностика. Передбачає аналіз результатів лабораторних та інструментальних методів досліджень.

Лабораторні дослідження. Характерною лабораторною ознакою СЧС є еозинофілія, вміст еозинофілів у крові $> 1,5 \times 10^9 / \text{л}$ при підрахунку лейкоцитів. В активну стадію хвороби спостерігаються лейкоцитоз, нормохромна анемія, прискорена ШОЕ, збільшення вмісту СРБ. До неспецифічних змін відносять: підвищення загального рівня імуноглобуліну Е; гіпергаммаглобулінемію; наявність РФ в низьких титрах.

Важливим для встановлення діагнозу є визначення пАНЦА, які реагують з мієлопероксидазою, цей вид антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл виявляються у 50-70% хворих, в той час як цАНЦА до протеїнази-3 (характерних для хвороби Вегенера) – лише у 10%.

Морфологічні дослідження. Для уточнення діагнозу проводять біопсію шкіри, легень. Типовим є наявність в біоптатах некротизуючих гранульом, васкуліту дрібних і середніх артерій і вен, еозинофільної пневмонії. Частіше проводиться біопсія слизової оболонки верхніх дихальних шляхів і трансbronхіальна біопсія. Важливе значення має дослідження бронхоальвеолярного лаважу і плеврального ексудату, в яких знаходять велику кількість еозинофілів. В біоптатах нирок спостерігається вогнищевий фокально-сегментарний гломерулонефрит.

Інструментальні дослідження. Рентгенографія органів грудної клітки: на рентгенограмах виявляються транзиторні інфільтрати у середній та нижній частинах легень, іноді збільшені лімфовузли середостіння, ознаки плевриту. **КТ легень** дає змогу виявити периферичні паренхіматозні інфільтрати, схожі з феноменом «матового скла», потовщення стінок бронхів,

їх дилатацію, бронхоектази, зміни судин легень (розширення з гостро-кінцевими закінченнями).

Функціональні дослідження. **Спірометрія** дозволяє виявити зниження загальної ємності легень та форсованого життєвого об'єму легень. За допомогою **пульсоксиметрії** виявляють порушення газообміну у спокою та при фізичному навантаженні.

На **ЕКГ** знаходять порушення ритму серця, ознаки метаболічних змін у міокарді, порушення провідності.

Пацієнти з СЧС входять до групи високого ризику тромбемболічних ускладнень, тому за показами проводять доплерографію судин нижніх кінцівок, КТ, ангіографію легень.

Ехокардіографія дозволяє виявити тромби у порожнинах серця, оцінювати скоротливу функцію міокарда, стан клапанного апарату серця.

Діагноз СЧС ґрунтується на наявності у хворого діагностичних критеріїв, які розроблені Американською Колегією ревматологів (АКР) (Таб. 8.17.).

Таблиця 8.17. Діагностичні критерії СЧС (АКР, 1990)

1.	Утруднення дихання, астма або дифузні сухі хрипи під час видиху
2.	Еозинофілія >10% при підрахунку лейкоцитів
3.	Алергія в анамнезі; сезонна (алергічний риніт), харчова, контактна алергія
4.	Моно- або полінейропатія. Розвиток мононейропатії, множинної мононейропатії або полінейропатії (порушення по типу «рукавичок і шкарпеток»)
5.	Легеневі інфільтрати зареєстровані на рентгенограмі (не постійні, мігруючі або транзиторні)
6.	Патологія навколоносових пазух. Гостра або хронічна біль в ділянці навколоносових синусів або їх затемнення на рентгенограмі.
7.	Екстравазально розташовані еозинофіли. Мікропрепарат, який включає артерію, артеріолу або венулу демонструє скупчення еозинофілів в навколосудинних зонах.
Наявність у хворого 4 критеріїв дозволяє поставити діагноз СЧС (чутливість 85%, специфічність 99%).	

Приклад формулювання діагнозу. Синдром Чарга-Стросса, хронічний перебіг, продромальна стадія, активність II ст., алергічний риніт, полінозний синусит, бронхіальна астма середньої важкості, ДН II, ураження шкіри (еритема).

Лікування. Метою терапії СЧС є досягнення клініко-лабораторної ремісії, попередження уражень життєво-важливих органів, підтримка ремісії, покращення якості життя методом призначення протизапальної та імуносупресивної терапії.

Лікування хворого на СЧС повинно бути комплексним та індивідуальним. Підхід до лікування різний, залежно від наявності або відсутності у хворого АНЦА в сироватці крові, особливостей клінічного перебігу та наявності уражень життєво-важливих органів.

Для індукції ремісії у випадках АНЦА негативного варіанту СЧС призначаються ГКС у вигляді монотерапії (1 мг/кг/добу, не більше 60 мг), через 3-4 тижні при позитивній динаміці доза поступово знижується до підтримуючої (0,15-0,2 мг/кг/добу). Відміна ГКС можлива не раніше, ніж через 1 рік після початку лікування, але інколи прийом продовжують до 3-5 років при позитивному варіанті швидкопрогресуючого ураження органів.

При пАНЦА позитивному варіанті СЧС та швидкопрогресуючому ураженні органів застосовують ГКС з цитостатиками (циклофосфамід). Циклофосфамід може бути призначено per os, або у вигляді пульс-терапії. Після досягнення ремісії дозу циклофосфаміду поступово знижують. Під час лікування обов'язковий контроль рівня лейкоцитів у периферичній крові, який повинен бути не менше $3-3,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофілів – $1-1,5 \times 10^9/\text{л}$.

При швидкопрогресуючому тяжкому перебігу з порушенням функції життєвоважливих органів хворому проводять 7-10 процедур плазмафорезу у поєднанні з пульс-терапією метилпреднізолоном і циклофосфамідом.

При досягненні ремісії переходять на підтримувальну терапію ГКС та азатиоприном протягом не менше 24 місяців після досягнення ремісії.

При рефрактерному АНЦА-асоційованому варіанті призначають ГКС разом з ритуксимабом або ГКС з мофетил мікрофенолатом.

При цАНЦА-асоційованому варіанті СЧС без швидкопрогресуючого нефриту і тяжкого ураження легень призначають ГКС з метотрексатом до отримання ремісії, протягом 2-5 років в якості підтримувальної терапії.

Прогноз при СЧС більш сприятливий, ніж при ГВ. Можлива спонтанна ремісія. Основною причиною летальних випадків є ураження серця (інфаркт міокарда, СН).

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. **Що не характерно для ВП ?**
 - А. Судинна нефропатія
 - Б. Коронарит, систематичне підвищення АТ
 - В. Легеневий васкуліт
 - Г. Ураження органів ШКТ
 - Д. Кістково-м'язовий синдром
2. **Який специфічний маркер в сироватці крові виявляється при ГВ?**
 - А. Антинуклеарні антитіла
 - Б. Антифосфоліпідні антитіла
 - В. Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла
 - Г. Антирибосомальні антитіла
 - Д. Анти-Jo-1 антитіла
3. **Яка класична тріада ураження органів і систем характерна для ГВ?**
 - А. Центральна нервова система + шлунково-кишковий тракт + нирки
 - Б. Легені + нирки + серцево-судинна система
 - В. Клапанний апарат серця + печінка + верхні дихальні шляхи
 - Г. Верхні дихальні шляхи + легені + нирки
 - Д. Нирки + печінка + верхні дихальні шляхи

4. При якому системному васкуліті спостерігається бронхіальна астма?
- А. Синдром Чарга-Стросса
 - Б. Вузликівий поліартеріїт
 - В. Гранулематоз Вегенера
 - Г. Неспецифічний аортоартеріїт
 - Д. Мікроскопічний поліангіїт
5. Для якого системного васкуліту характерно наявність синдрому асиметрії або відсутності пульсу?
- А. Гранулематоз Вегенера
 - Б. Мікроскопічний поліангіїт
 - В. Неспецифічний аортоартеріїт
 - Г. Слизово-шкірний лімфонулярний синдром
 - Д. Вузликівий поліартеріїт
6. Який препарат вибору застосовується на початку лікування слизово-шкірного лімфонулярного синдрому?
- А. Метотрексат
 - Б. Асетилсаліцилова кислота
 - В. Глюкокортикостероїди
 - Г. Ібупрофен
 - Д. Внутрішньовенний людський імуноглобулін
7. Для якого системного васкуліту характерна еозинофілія?
- А. Мікроскопічний поліангіїт
 - Б. Синдром Чарга-Стросса
 - В. Вузликівий поліартеріїт
 - Г. Слизово-шкірний лімфонулярний синдром
 - Д. Неспецифічний аортоартеріїт
8. При якому системному васкуліті спостерігається синдром переміжної кульгавості?
- А. Слизово-шкірний лімфонулярний синдром
 - Б. Гранулематоз Вегенера
 - В. Мікроскопічний поліангіїт

- Г. Неспецифічний аортоартеріїт
- Д. Синдром Чарга-Стросса

9. Для якого системного васкуліту при патоморфологічному дослідженні легень характерна наявність еозинофільної інфільтрації?

- А. Неспецифічний аортоартеріїт
- Б. Синдром Чарга-Стросса
- В. Слизово-шкірний лімфонодулярний синдром
- Г. Вузликівий поліартеріїт
- Д. Гранулематоз Вегенера

10. Для якого системного васкуліту характерно ураження коронарних артерій?

- А. Слизово-шкірний лімфонодулярний синдром
- Б. Неспецифічний аортоартеріїт
- В. Гранулематоз Вегенера
- Г. Мікроскопічний поліангіїт
- Д. Вузликівий поліартеріїт

ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Д	В	Г	А	В	Д	Б	Г	Б	А

Перелік використаної літератури

1. Абатуров, О. Є., Марушко Т. В. (Ред.). (2021). Біологічна та таргетна хворобомодифікуюча терапія ювенільного ідіопатичного артриту в дітей : навч.-метод. посіб. – Дніпро : Ліра, 2021. – 118 с. : іл., схеми, табл.
2. Антипкін, Ю. Г., Охотнікова, О. М., Ошлянська, О. А., & Омельченко, Л. І. (Ред.). (2019). Проблемні питання дитячої ревматології. Київ: Логос. – 700 с.
3. Бельська, О. А., Людвік, Т. А., Мацкевич, А. М., Муквіч, О. М., & Петренко, Л. Б. (2017). Хвороба Кавасаки: особливості клінічної симптоматики та лікування. Сучасна педіатрія. 2017.5(85):137-141; doi 10.15574/SP.2017.85.137
4. Бережний В.В., Марушко Т.В., Марушко Ю.В. (2013) Клінічна ревматологія дитячого віку: навчальний посібник, – Київ. – 266 с.
5. Бережний, В. В., & Тараненко, Т. В. (2017). Ювенільна системна склеродермія: проблеми діагностики та лікування (лекція). *Современная педиатрия*, (7), 21-28.
6. Біловол, О. М., Кравчун, П. Г., Бабаджан, В. Д., Кузнецова, Л. В., Циганенко, А. Я., Ольховський, Д. В., ... & Титова, Г. Ю. (2011). Клінічна імунологія та алергологія.- Харків: «Гриф». – 550 с.
7. Білявська Ю.В., Ошлянська О.А., Шевченко Н.С. (2021). Ювенільний системний червоний вовчак. Що варто пам'ятати ревматологу дорослої служби? *Український ревматологічний журнал*, 2(84):19-27.
8. Бойко, Я. Є. (2008). Еволюція поглядів на класифікацію та терапію ювенільного ідіопатичного артриту. *Український ревматологічний журнал*, (1), 30-39.
9. Бойко, Я. Є. (2017). Номенклатура та класифікація ювенільного ідіопатичного артриту. *Український ревматологічний журнал*, 67 (1), 52-55.
10. Бойко Я.Є. (2015). Система цитокін-рецептор-антагоніст у механізмах розвитку, прогнозуванні та лікуванні різних варіантів ювенільного ревматоїдного артриту [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.08 / Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. - Київ, 2015. - 44 с. : рис., табл.
11. Бойко, Я. Є. (2012). Сучасне лікування ювенільного ревматоїдного артриту: ера біологічної терапії. *Дитячий лікар*, (1-2), 14-24.
12. Бойко, Я. Є. (2019). Ювенільний ідіопатичний артрит: монографія. Львів: Світ, 10-25.
13. Борисюк, І., Фізор, Н., & Рокунь, Д. М. (2023). Ревматична хвороба на тлі хронічного тонзиліту: виклики сучасності. Перспективи та інновації науки, (11 (29)).

14. Гостра ревматична лихоманка та хронічна ревматична хвороба серця - 7 Розділ 6. Ревматичні хвороби | Compendium. Compendium. URL: <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-meditsina/6-rozdil-revmatichni-khvoroby/6-1-gostra-revmatichna-lihomanka-ta-hronichna-revmatichna-hvoroba-sertsya/>
15. Джус, М. Б. (2015). Проблема передачі хворого на ювенільний ревматоїдний артрит від дитячого до дорослого ревматолога. *Український ревматологічний журнал*, (3), 35-39.
16. Коваленко, В.М. (Ред.). Ревматичні хвороби. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. – Київ: Моріон. – 2021. – 400с.
17. Коваленко, В. М., Несукай, О. Г., Чернюк, С. В., Козлюк, А. С., & Кириченко, Р. М. (2021). Рекомендації всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики та лікування міокардиту. *Український ревматологічний журнал*, 3 (85), 1-17.
18. Коваленко, В. М., Шуба, Н. М., Борткевич, О. П., & Білявська, Ю. В. (2010). Системний червоний вовчак: патогенетичні особливості клінічної симптоматики, сучасна діагностична і терапевтична тактики ведення хворих. *Український ревматологічний журнал*, 1(39), 13-23.
19. Коваленко, В. М., Шуба, Н. М., Воронова, Т. Д., Дубкова, А. Г., & Крилова, А. С. (2017). Клініко-діагностичне значення імунологічних тестів при ревматичних хворобах. – Київ. – 105 с.
20. Коваленко, В. М., Шуба, Н. М., Казимирко, В. К., Борткевич, О. П., Дубкова, А. Г., Сілантьєва, Т. С., ... & Воронова, Т. Д. (2013). Національний підручник з ревматології. Київ: Моріон. – 687 с.
21. Кривенко, В. І., Федорова, О. П., Непрядкіна, І. В., Пахомова, С. П., Колесник, М. Ю., Качан, І. С., & Бородавко, О. І. (2020). Основні ревматичні захворювання в практиці лікаря загальної практики–сімейної медицини. – Запоріжжя. – 149 с.
22. Крючко, Т.О., & Абатуров, О.Є. (ред.). (2021). Педіатрія: національний підручник. - Київ: ВСВ «Медицина».- 206 с.
23. Леженко Г.О., Резніченко Ю.Г., Пашкова О.Є., Компанієць В.М. Госпітальна педіатрія. Диференційна діагностика найбільш поширених захворювань системи кровообігу у дітей. Невідкладна допомога при основних невідкладних станах (навчально-методичний посібник для студентів VI курсу, які навчаються за фахом «педіатрія»): Електронне навчально-методичне видання.- Запоріжжя; 2015.- 412 с.
24. Майданник, В. Г. (Ред.). (2018). Пропедевтична педіатрія: підручник для студ. вищих навч. закладів IV рівня акредит. - Вінниця: Нова Книга.- 879 с.
25. Марушко, Т. В. (2020). Гостра ревматична лихоманка та хронічна ревматична хвороба серця. *Здоров'я України, «Педіатрія»; 5 (56): 32-35.*
26. Марушко, Т. В. (2018). Неонатальний червоний вовчак у дітей. *Здоров'я України, «Педіатрія»; 3 (46):48.*

27. Марушко, Т. В. (2017). Обстеження дітей із патологією суглобів. *Здоров'я України, «Педіатрія»*; 2 (41): 37-39.
28. Марушко, Т. В. (2018). Системний червоний вовчак у дітей. *Здоров'я України, «Педіатрія»*; 3 (46): 44-47.
29. Марушко, Т. В. (2020). Системні васкуліти: принципи діагностики та лікування. *Здоров'я України, «Педіатрія»*; 1 (52): 16-17.
30. Марушко, Т. В. (2020). Системні васкуліти: принципи діагностики та лікування (продовження). *Здоров'я України, «Педіатрія»*; 2 (53): 26-27.
31. Марушко, Т. В. (2019). Ювенільний дерматоміозит. *Здоров'я України, «Педіатрія»*; 3 (50): 48-50.
32. Марушко, Т. В. (2019). Ювенільна системна склеродермія. *Здоров'я України, «Педіатрія»*; 1 (48): 42-44.
33. Марушко, Т. В., Гляделова Н.П. (2020). Системні васкуліти: принципи діагностики та лікування (закінчення). *Здоров'я України, «Педіатрія»*; 3 (54): 20-21.
34. Марушко, Т.В., Марушко Ю.В. (2019). Ревматологія дитячого віку. Навчальний посібник. Київ-Хмельницький: Приватна друкарня ФОП Сторожук О.В. – 256 с.
35. Марушко, Т.В., Марушко, Ю.В., Артеменко, С.О., та співав. (2018). Кардіологія дитячого віку: навчальний посібник. За Т.В. Марушко та Ю.В. Марушко (Ред.). Київ-Хмельницький: Приватна друкарня ФОП Сторожук О.В. – 528 с.
36. Марушко, Т. В., & Тараненко, Т. В. (2017). Ювенільна системна склеродермія: оптимізація діагностики та лікування на сучасному етапі. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика*, (28), 378-383.
37. Марушко, Ю. В., Гищак, Т. В., Пісоцька, С. А., & Марушко, Т. В. (2020). Клінічне обстеження та семіотика уражень органів і систем у дітей (5-те вид., перероблене і доповнене). Київ: ФОП Сторожук О.В. - 206 с.
38. Муквіч О.М. (2021). Ювенільна системна склеродермія: діагностика, лікування, профілактика. *Здоров'я України, «Педіатрія»*; 1 (57): 30-32.
39. Муквіч О.М. (2021). Ювенільна системна склеродермія: діагностика, лікування, профілактика (закінчення). *Здоров'я України, «Педіатрія»*; 2 (58): 32-34.
40. Ніженковська, І. В., Шкробанець, І. Д., Бабій, Л. М., Боднарук, Н. М., Волощук, Н. І., Глущенко, В. Ю., ... & Шунько, Є. Є. (2023). Державний формуляр лікарських засобів. Випуск п'ятнадцятий.
41. Ошлянська О.А., Шевченко Н.С., Білявська Ю.В. (2021). Ювенільний дерматоміозит. Про що варто пам'ятати дорослому ревматологу? *Український ревматологічний журнал*; 4(86):57-66.

42. Пиріг Л.А., Іванов Д.Д. (Ред.) (2014). Нефрологія: Національний підручник. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. – 292 с.
43. Приступа Л.Н. (Ред.) (2019). Ревматологія: навчальний посібник. – Суми: Сумський державний університет, 2019. – 235 с.
44. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ревматоїдному артриті: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11.04.2014 №263. Доступно з: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0263282-14#Text>
45. Рішко, М. В., Прилипко, Л. Б., Кедик, А. В., & Лазур, Я. В. (2022). Діагностичні критерії ревматичних захворювань. – Ужгород, - 39 с.
46. Тяжка, О. В. (Ред.). (2018). Педіатрія: підручник для студентів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації (5-те вид., виправлене та доповнене). - Вінниця: Нова Книга.- 1152 с.
47. Фролова, Т. В., Стенкова, Н. Ф., Терещенкова, І. І., Осман, Н. С., & Барчан, Г. С. (2019). Анатомо-фізіологічні особливості, методика дослідження та семіотика захворювань шкіри та кістково-м'язової системи у дітей: методичні вказівки. для підготовки до практичних занять для студентів 3 курсу медичних факультетів. - Харків: ХНМУ. - 44 с.
48. Хімійон Л.В. & Климусь І.В. (2016) Поліморбідність у ревматології. Сучасна парадигма ведення хворих сімейним лікарем. *Здоров'я України. Тематичний номер: Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія*, 2(45), 59-61.
49. Чемерис О.А. (2017). Діагностика та лікування порушень формування кульшових суглобів у новонароджених та немовлят [Текст] : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.09 / Вінницький нац. мед. ун-т. - Вінниця, 2017. - 24 с. : рис., табл.
50. Шевченко Н.С., Білявська Ю.В., Ошлянська О.А. (2022). Ювенільна склеродермія – проблемні аспекти. *Український ревматологічний журнал*; 2(88):1-11.
51. Aeschlimann, F. A., Eng, S. W., Sheikh, S., Laxer, R. M., Hebert, D., Noone, D., ... & Yeung, R. S. (2017). Childhood Takayasu arteritis: disease course and response to therapy. *Arthritis Research & Therapy*, 19, 1-10.
52. Akiyama, M., Kaneko, Y., & Takeuchi, T. (2021). Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review. *Autoimmunity Reviews*, 20(2), 102737.
53. Alnabwani, D., Patel, P., Kata, P., Patel, V., Okere, A., & Cheriya, P. (2021). The epidemiology and clinical manifestations of Takayasu arteritis: a descriptive study of case reports. *Cureus*, 13(9).
54. Andersson, H., Sem, M., Lund, M. B., Aaløkken, T. M., Günther, A., Walle-Hansen, R., ... & Molberg, Ø. (2015). Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology*, 54(8), 1420-1428.

55. Arcangeletti, M. C., D'Accolti, M., Maccari, C., Soffritti, I., Conto, F. D., Chezzi, C., ... & Caselli, E. (2020). Impact of human cytomegalovirus and human herpesvirus 6 infection on the expression of factors associated with cell fibrosis and apoptosis: Clues for implication in systemic sclerosis development. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6397.

56. Aringer, M., Dörner, T., Leuchten, N., & Johnson, S. R. (2016). Toward new criteria for systemic lupus erythematosus—a standpoint. *Lupus*, 25(8), 805-811.

57. Azevedo, I., Rodrigues, C., & Oliveira, M. (2021). Linear scleroderma en coup de sabre—a different clinical presentation. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 46(1), 72-76.

58. Bagri, N. K. (2021). Autoantibodies in Juvenile Dermatomyositis: Need to Bridge the Bench and Bedside Gap. *Indian Journal of Pediatrics*, 88(12), 1167-1168.

59. Berti, A., Cornec, D., & Dua, A. B. (2023). Treatment approaches to granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Rheumatic Disease Clinics*, 49(3), 545-561.

60. Bogmat, L. F., & Nikonova, V. V. (2019). Juvenile localized scleroderma: clinical picture, diagnosis, therapeutic update (literature review and own observations). *CHILDS HEALTH*, 14(4), 270-277.

61. Brook, I. (2017). Treatment challenges of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngo-tonsillitis. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 21, 286-296.

62. Burns, J. C. (2024). The etiologies of Kawasaki disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 134(5).

63. Burns, J. C., Roberts, S. C., Tremoulet, A. H., He, F., Printz, B. F., Ashouri, N., ... & Yeh, S. (2021). Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 5(12), 852-861.

64. Cannon, L., & Wu, E. Y. (2021). Recent Advances in Pediatric Vasculitis. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 47(4), 781–796. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.07.007>

65. Canzian, A., Venhoff, N., Urban, M. L., Sartorelli, S., Ruppert, A. M., Groh, M., Girszyn, N., Taillé, C., Maurier, F., Cottin, V., de Moreuil, C., Germain, V., Samson, M., Jachiet, M., Denis, L., Rieu, V., Smets, P., Pugnet, G., Deroux, A., Durel, C. A., ... French Vasculitis Study Group and the European EGPA Study Group (2021). Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Data From a European Collaborative Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 73(3), 498–503. <https://doi.org/10.1002/art.41534>

66. Carbonella, A., Mancano, G., Gremese, E., Alkuraya, F. S., Patel, N., Gurrieri, F., & Ferraccioli, G. (2017). An autosomal recessive DNASE1L3-

related autoimmune disease with unusual clinical presentation mimicking systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 26(7), 768-772.

67. Charles, P., Terrier, B., Perrodeau, É., Cohen, P., Faguer, S., Huart, A., ... & Guillevin, L. (2018). Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Annals of the rheumatic diseases*, 77(8), 1143-1149.

68. Chung, S. A., Gorelik, M., Langford, C. A., Maz, M., Abril, A., Guyatt, G., ... & Mustafa, R. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of polyarteritis nodosa. *Arthritis Care & Research*, 73(8), 1061-1070.

69. Chung, S. A., Langford, C. A., Maz, M., Abril, A., Gorelik, M., Guyatt, G., Archer, A. M., Conn, D. L., Full, K. A., Grayson, P. C., Ibarra, M. F., Imundo, L. F., Kim, S., Merkel, P. A., Rhee, R. L., Seo, P., Stone, J. H., Sule, S., Sundel, R. P., Vitobaldi, O. I., ... Mustafa, R. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 73(8), 1366–1383. <https://doi.org/10.1002/art.41773>

70. Comarmond, C., Biard, L., Lambert, M., Mekinian, A., Ferfar, Y., Kahn, J. E., ... & Saadoun, D. (2017). Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: a multicenter study of 318 patients. *Circulation*, 136(12), 1114-1122.

71. Comarmond, C., & Cacoub, P. (2014). Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmunity reviews*, 13(11), 1121-1125.

72. Crickx, E., Machelart, I., Lazaro, E., Kahn, J. E., Cohen-Aubart, F., Martin, T., ... & French Vasculitis Study Group. (2016). Intravenous immunoglobulin as an immunomodulating agent in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a French nationwide study of ninety-two patients. *Arthritis & Rheumatology*, 68(3), 702-712.

73. DCVAS Study Group. (2022). 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis and Rheumatology*, 74(3), 393-399.

74. De Graeff, N., Groot, N., Ozen, S., Eleftheriou, D., Avcin, T., Bader-Meunier, B., ... & Beresford, M. W. (2019). European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease—the SHARE initiative. *Rheumatology*, 58(4), 672-682.

75. Dejaco, C., Ramiro, S., Duftner, C., Besson, F. L., Bley, T. A., Blockmans, D., ... & Schmidt, W. A. (2018). EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(5), 636-643.

76. Dieker, J., Tel, J., Pieterse, E., Thielen, A., Rother, N., Bakker, M., ... & van der Vlag, J. (2016). Circulating apoptotic microparticles in systemic lupus erythematosus patients drive the activation of dendritic cell subsets and prime neutrophils for NETosis. *Arthritis & rheumatology*, *68*(2), 462-472.

77. Durel, C. A., Hot, A., Trefond, L., Aumaitre, O., Pugnet, G., Samson, M., Abad, S., Belot, A., Blanchard-Delaunay, C., Cohen, P., Cohen-Aubard, F., Cottin, V., Crestani, B., Moreuil, C., Durupt, S., Garzaro, M., Girszyn, N., Godeau, B., Hachulla, E., Jamilloux, Y., ... Terrier, B. (2019). Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatology (Oxford, England)*, *58*(9), 1565–1573. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez071>

78. Enders, F. B., Bader-Meunier, B., Baildam, E., Constantin, T., Dolezalova, P., Feldman, B. M., ... & van Royen-Kerkhof, A. (2017). Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Annals of the rheumatic diseases*, *76*(2), 329-340.

79. Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Andersson, J., Aringer, M., Arnaud, L., Bae, S. C., ... & Boumpas, D. T. (2024). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the rheumatic diseases*, *83*(1), 15-29.

80. Foeldvari, I., Culpo, R., Sperotto, F., Anton, J., Avcin, T., Baildam, E., ... & Zulian, F. (2021). Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology*, *60*(4), 1651-1658.

81. Ford, J. A., Aleatany, Y., & Gewurz-Singer, O. (2022). Therapeutic advances in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Current Opinion in Rheumatology*, *34*(3), 158-164.

82. Ganeshanandan, L. R., Bruschi, A. M., Dyke, J. M., & McLean-Tooke, A. P. (2020, June). Polyarteritis nodosa isolated to muscles-A case series with a review of the literature. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 50, No. 3, pp. 503-508).

83. Giancane, G., Consolaro, A., Lanni, S., Davi, S., Schiappapietra, B., & Ravelli, A. (2016). Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatology and therapy*, *3*, 187-207.

84. Grayson, P. C., Ponte, C., Suppiah, R., Robson, J. C., Craven, A., Judge, A., Khalid, S., Hutchings, A., Luqmani, R. A., Watts, R. A., Merkel, P. A., & DCVAS Study Group (2022). 2022 American College of Rheumatology/ European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Annals of the rheumatic diseases*, *81*(3), 309–314. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221794>

85. Grayson, P. C., Ponte, C., Suppiah, R., Robson, J. C., Gribbons, K. B., Judge, A., Craven, A., Khalid, S., Hutchings, A., Danda, D., Luqmani, R. A., Watts, R. A., Merkel, P. A., & DCVAS Study Group (2022). 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu

arteritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 81(12), 1654–1660. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223482>

86. Gupta, H., Kaur, N., Saxena, A., Jagia, P., Kumar, S., Gupta, S. K., ... & Ramakrishnan, S. (2021). Non-specific aortoarteritis (NSAA) in children: A prospective observational study. *BMJ Paediatrics Open*, 5(1).

87. Guzman, J., Kerr, T., Ward, L. M., Ma, J., Oen, K., Rosenberg, A. M., ... & Tucker, L. B. (2017). Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Pediatric Rheumatology*, 15, 1-11.

88. Hellmich, B., Agueda, A., Monti, S., Buttgereit, F., De Boysson, H., Brouwer, E., ... & Luqmani, R. A. (2020). 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(1), 19-30.

89. Hoa, S. A. T., & Hudson, M. (2017, February). Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 46, No. 4, pp. 488-508). WB Saunders.

90. Huang, H. Y. R., Wireko, A. A., Miteu, G. D., Khan, A., Roy, S., Ferreira, T., ... & Papadakis, M. (2024). Advancements and progress in juvenile idiopathic arthritis: A Review of pathophysiology and treatment. *Medicine*, 103(13), e37567.

91. Karadag, O., Bolek, E. C., Ayan, G., Mohammad, A. J., Grayson, P. C., Pagnoux, C., Martín-Nares, E., Monti, S., Abe, Y., Alberici, F., Alibaz-Oner, F., Cuthbertson, D., Dagna, L., Direskeneli, H., Khalidi, N. A., Koenig, C., Langford, C. A., McAlear, C. A., Monach, P. A., Moroni, L., ... GLOBAL-PAN Collaborators (2024). Clinical Characteristics and Outcomes of Polyarteritis Nodosa: An International Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 10.1002/art.42817.

92. Kowal-Bielecka, O., Fransen, J., Avouac, J., Becker, M., Kulak, A., Allanore, Y., ... & Müller-Ladner, U. (2017). Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(8), 1327-1339.

93. Krasowska, D., Rudnicka, L., Dańczak-Pazdrowska, A., Chodorowska, G., Woźniacka, A., Lis-Święty, A., ... & Wojas-Pelc, A. (2019). Localized scleroderma (morphea). Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*, 106(4), 333-353.

94. Krusche, M., Ruffer, N., Schneider, U., Meyer, M., Burmester, G., & Kötter, I. (2020). Tocilizumab treatment for polyarteritis nodosa. *Rheumatology*, 59(10), e63-e65.

95. Kulik, E., Stuart, B., & Willcox, M. (2022). Predictors of rheumatic fever in sore throat patients: a systematic review and meta-analysis. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 116(4), 286-297.

96. Lundberg, I. E., Tjärnlund, A., Bottai, M., Werth, V. P., Pilkington, C., de Visser, M., ... & Rider, L. G. (2017). EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(12), 1955.

97. Masheyko, A. M. (2017). Analysis of the incidence of acute pharyngitis and tonsillitis and their poststreptococcal complications in children in Ukraine. *Social pharmacy in health care*, 3(1), 14-22.

98. Massias, J. S., Smith, E. M. D., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Ciurtin, C., ... & Hedrich, C. M. (2020). Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus*, 29(5), 474-481.

99. Maz, M., Chung, S. A., Abril, A., Langford, C. A., Gorelik, M., Guyatt, G., ... & Mustafa, R. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis & Rheumatology*, 73(8), 1349-1365.

100. Menditto, V. G., Rossetti, G., Olivari, D., Angeletti, A., Rocchi, M., Gabrielli, A., & Pomponio, G. (2021). Rituximab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic review of observational studies. *Rheumatology*, 60(4), 1640-1650.

101. Merkel, P. A., Niles, J. L., Mertz, L. E., Lehane, P. B., Pordeli, P., Erblang, F., ... & Wallace, D. (2021). Long-Term Safety of Rituximab in Granulomatosis With Polyangiitis and in Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Care & Research*, 73(9), 1372-1378.

102. Minoia, F., Davi, S., Horne, A., Demirkaya, E., Bovis, F., Li, C., ... & Pediatric Rheumatology International Trials Organization, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study

103. Group, and the Histiocyte Society. (2014). Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis & rheumatology*, 66(11), 3160-3169.

104. Mutoh, T., Shirai, T., Fujii, H., Ishii, T., & Harigae, H. (2020). Insufficient use of corticosteroids without immunosuppressants results in higher relapse rates in Takayasu arteritis. *The Journal of rheumatology*, 47(2), 255-263.

105. Nehar-Belaid, D., Hong, S., Marches, R., Chen, G., Bolisetty, M., Baisch, J., ... & Banchereau, J. F. (2020). Mapping systemic lupus erythematosus heterogeneity at the single-cell level. *Nature immunology*, 21(9), 1094-1106.

106. Nie, L. Y., Wang, X. D., Zhang, T., & Xue, J. (2019). Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chinese medical journal*, 132(23), 2865-2871.

107. Owens AM, Plewa MC. Kawasaki Disease. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537163/>

108. Ozen, S., Pistorio, A., Iusan, S. M., Bakkaloglu, A., Herlin, T., Brik, R., ... & Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. (2010). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(5), 798-806.

109. Ozen, S., & Sag, E. (2020). Childhood vasculitis. *Rheumatology*, 59(Supplement_3), iii95-iii100.

110. Parums, D. V. (2024). A review of IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) past, present, and future. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 30, e943912-1.

111. Pereira, B. Á. D. F., Belo, A. R., & Silva, N. A. D. (2017). Rheumatic fever: update on the Jones criteria according to the American Heart Association review-2015. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57, 364-368.

112. Pilkington C. (2016) Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. Chapter 10. Juvenile Dermatomyositis. Volume 11: 219–233. doi.org/10.1016/B978-0-444-63596-9.00010-4

113. Popravko, Y., Siekierko, N., Kotusiewicz, W., Lewandowski, M., Żołnierek, M., Lubczyńska, Z., ... & Bienia, G. (2024). Kawasaki disease—characteristics, diagnosis, and management. *Pediatrics Polska-Polish Journal of Paediatrics*, 99(1).

114. Puéchal, X., Pagnoux, C., Baron, G., Quémeneur, T., Néel, A., Agard, C., ... & Meckenstock, R. (2017). Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatology*, 69(11), 2175-2186.

115. Rahman, S., & Laila, K. (2024). Kawasaki Disease in Children: A Brief Update. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*, 42(1).

116. Ravelli, A., Minoia, F., Davi, S., Horne, A., Bovis, F., Pistorio, A., ... & Zletni, M. (2016). 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Arthritis & rheumatology*, 68(3), 566-576.

117. Robson, J. C., Grayson, P. C., Ponte, C., Suppiah, R., Craven, A., Judge, A., ... & Liang, K. (2022). 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis & Rheumatology*, 74(3), 393-399.

118. Rosina, S., Consolaro, A., Pistorio, A., Rebollo-Giménez, A., Bracaglia, C., Dolezalova, P., Guilaisne Bernard-Medina, A., Herlin, T., Trachana, M., Vargová, V., Wouters, C., Carenini, L., Ruperto, N., Ravelli, A., &

Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) (2024). Defining criteria for disease activity states in juvenile dermatomyositis based on the Juvenile Dermatomyositis Activity Index. *RMD open*, 10(1), e003093. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003093>

119. Rutka, K., Garkowski, A., Karaszewska, K., & Łebkowska, U. (2021). Imaging in diagnosis of systemic sclerosis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 248.

120. Sagmeister, M. S., Grigorescu, M., & Schönermarck, U. (2019). Kidney transplantation in ANCA-associated vasculitis. *Journal of nephrology*, 32(6), 919-926.

121. Samson, M., Devilliers, H., Thietart, S., Charles, P., Pagnoux, C., Cohen, P., ... & Guillevin, L. (2023). Score to assess the probability of relapse in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *RMD open*, 9(1), e002953.

122. Schilirò, D., Silvagni, E., Ciribè, B., Fattorini, F., Maccarrone, V., Elefante, E., ... & Tani, C. (2024). One year in review Systemic lupus erythematosus: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol*, 42, 583-592.

123. Schnabel, A., & Hedrich, C. M. (2019). Childhood vasculitis. *Frontiers in pediatrics*, 6, 421.

124. Schnappauf, O., Sampaio Moura, N., Aksentijevich, I., Stoffels, M., Ombrello, A. K., Hoffmann, P., ... & Vasculitis Clinical Research Consortium. (2021). Sequence-based screening of patients with idiopathic polyarteritis nodosa, granulomatosis with polyangiitis, and microscopic polyangiitis for deleterious genetic variants in ADA2. *Arthritis & Rheumatology*, 73(3), 512-519.

125. Silvilairat, S., Sornwai, A., Sethasathien, S., Saengsin, K., Makonkawkeyoon, K., Sittiwangkul, R., & Pongprot, Y. (2024). Outcome following acute and recurrent rheumatic fever. *Paediatrics and International Child Health*, 1-5.

126. Stanton M, Tiwari V. Polyarteritis Nodosa. [Updated 2023 Feb 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482157/>

127. Suppiah, R., Robson, J. C., Grayson, P. C., Ponte, C., Craven, A., Khalid, S., ... & Liang, K. (2022). 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Arthritis & Rheumatology*, 74(3), 400-406.

128. Tang, Y., Liu, Y., Du, Z., Wang, Z., & Pan, S. (2024). Prediction of coronary artery lesions in children with Kawasaki syndrome based on machine learning. *BMC pediatrics*, 24(1), 158.

129. Teixeira, V., Mohammad, A. J., Jones, R. B., Smith, R., & Jayne, D. (2019). Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD open*, 5(1), e000905.

130. Terrier, B., Darbon, R., Durel, C. A., Hachulla, E., Karras, A., Maillard, H., ... & Guillevin, L. (2020). French recommendations for the management

of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet journal of rare diseases*, 15, 1-44.

131. Utsunomiya, A., Oyama, N., & Hasegawa, M. (2020). Potential biomarkers in systemic sclerosis: a literature review and update. *Journal of clinical medicine*, 9(11), 3388.

132. Walsh, M., Merkel, P. A., Peh, C. A., Szpirt, W. M., Puéchal, X., Fujimoto, S., ... & Jayne, D. R. (2020). Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 622-631.

133. Woerner, A., von Scheven-Gête, A., Cimaz, R., & Hofer, M. (2015). Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert review of clinical immunology*, 11(5), 575-588.

134. Wolff, L., Horisberger, A., Moi, L., Karampetsou, M. P., & Comte, D. (2023). Polyarteritis Nodosa: Old Disease, New Etiologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16668.

135. Wu, Q., Chaplin, H., Ambrose, N., Sen, D., Leandro, M. J., Wing, C., ... & Ioannou, Y. (2016). Juvenile arthritis disease activity score is a better reflector of active disease than the disease activity score 28 in adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(3), 635-636.

136. 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*, 16, 31-43.

137. Zaripova, L. N., Midgley, A., Christmas, S. E., Beresford, M. W., Baildam, E. M., & Oldershaw, R. A. (2021). Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatric Rheumatology*, 19, 1-14.

138. Zulian, F. (2017). Scleroderma in children. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 31(4), 576-595.

139. Zulian, F., Culpò, R., Sperotto, F., Anton, J., Avcin, T., Baildam, E. M., ... & Foeldvari, I. (2019). Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(8), 1019-1024.

140. Zulian, F., Dal Pozzolo, R., Meneghel, A., Castaldi, B., Marcolongo, R., Caforio, A. L. P., & Martini, G. (2020). Rituximab for rapidly progressive juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology*, 59(12), 3793-3797.

