

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДИФФУЗНЫЕ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Профессор
Ледяев Михаил Яковлевич



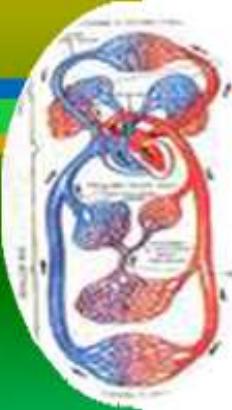


Острая ревматическая лихорадка

Определение:

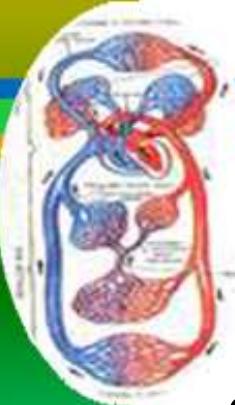
- аутоиммунное заболевание, поражающее сердце, суставы, мозг, кожу и др. органы





Острая ревматическая лихорадка

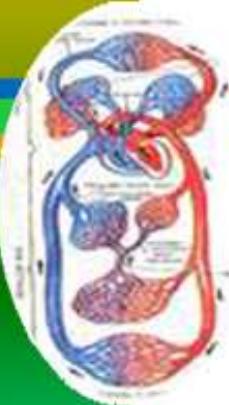
❖ Около 66% пациентов
ревматизмом имели эпизод
инфекции ВДП за несколько
недель до атаки



Острая ревматическая лихорадка

- Пик заболеваемости ревматизмом у детей 5-15 лет
- Заболевание часто возникает после перенесенного стрептококкового тонзиллита (бета-гемолитический стрептококк группы А)

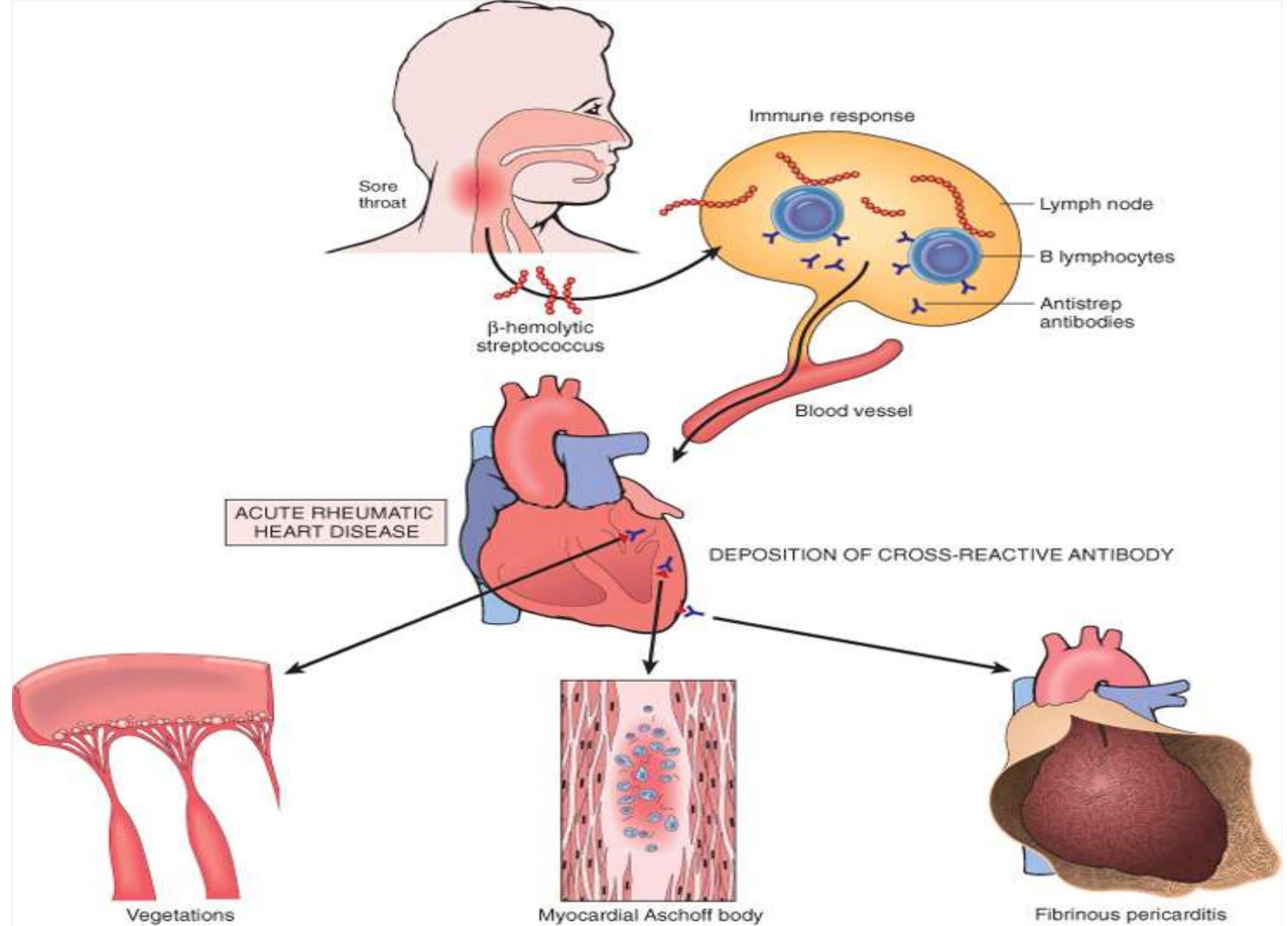




Теории патогенеза

- Токсическое действие метаболитов стрептококка
- Антигенная общность субстанций стрептококка и тканей сердца
- Повышение активности Т-лимфоцитов, повреждающих ткани сердца







Ревматизм

- **3-6% населения восприимчиво**
- **Чаще встречается у лиц женского пола**
- **Возможна семейная предрасположенность**
- **Есть специфические генетические маркеры**
- **Нет расового различия**



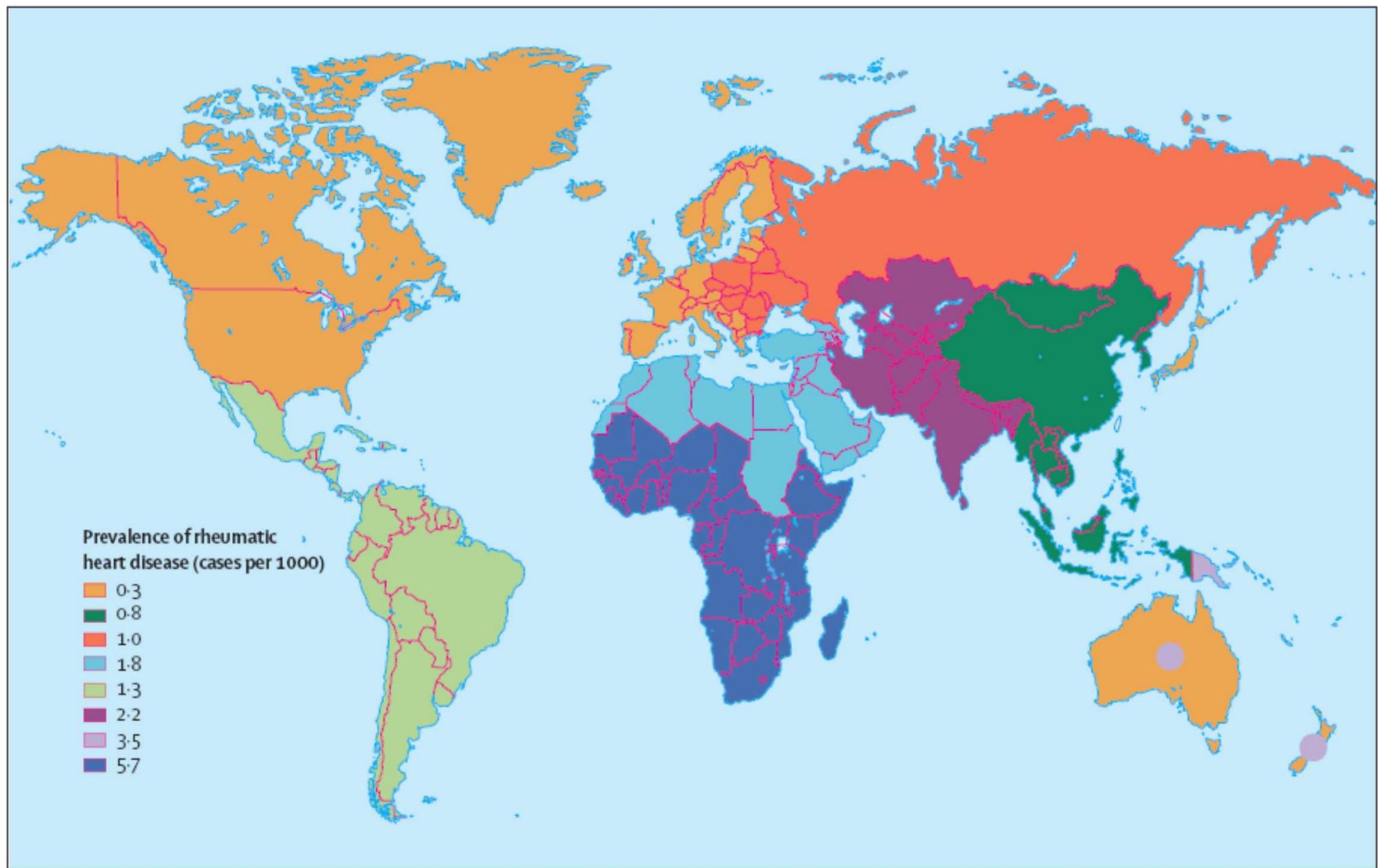
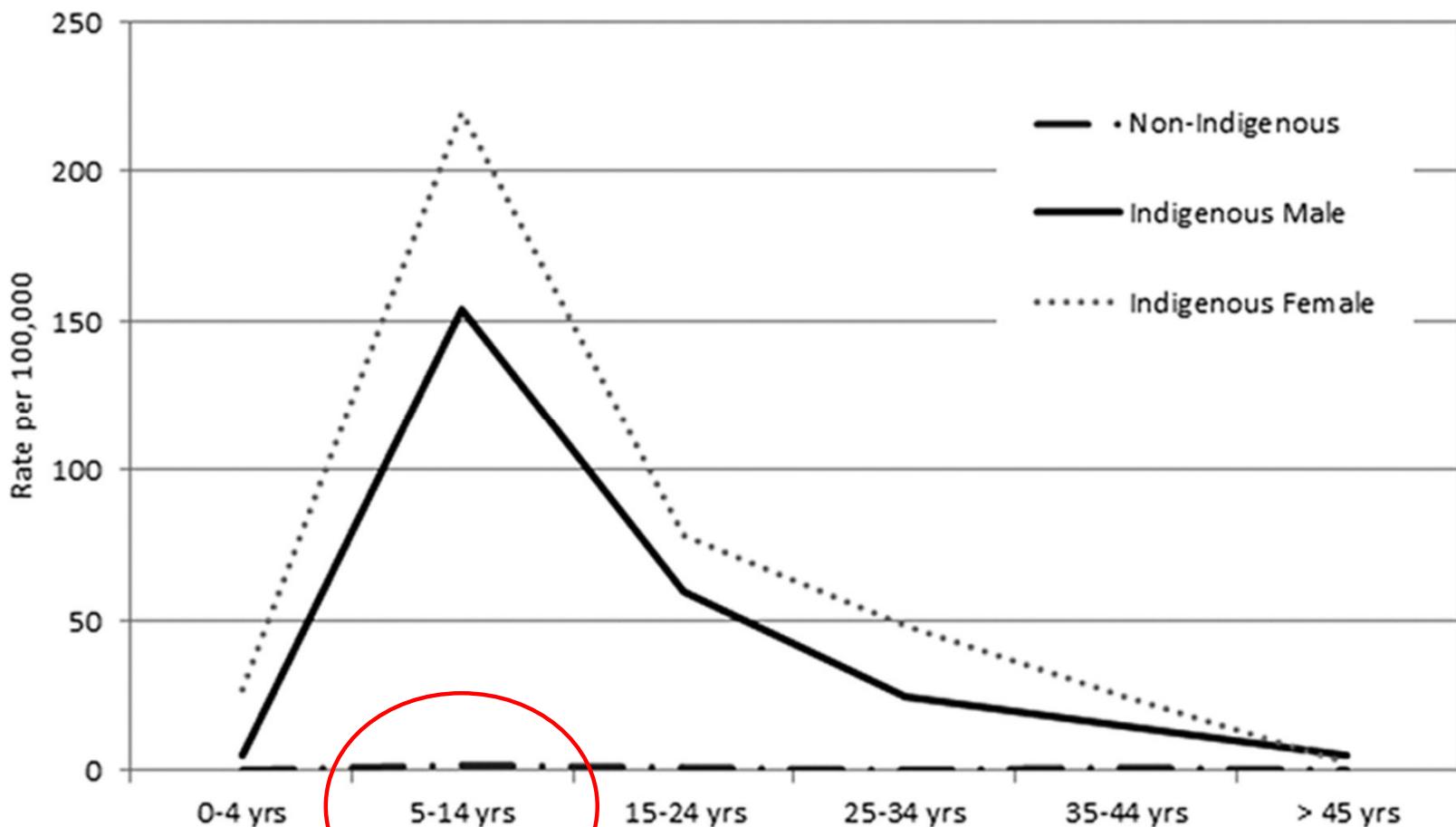


Figure 1: Prevalence of rheumatic heart disease in children aged 5–14 years

The circles within Australia and New Zealand represent indigenous populations (and also Pacific Islanders in New Zealand).

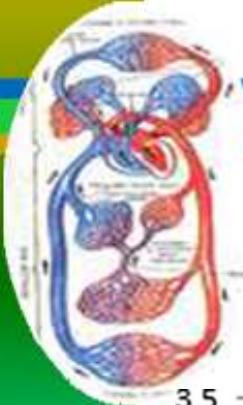


Частота первого эпизода ревматизма (1997-2010гг)

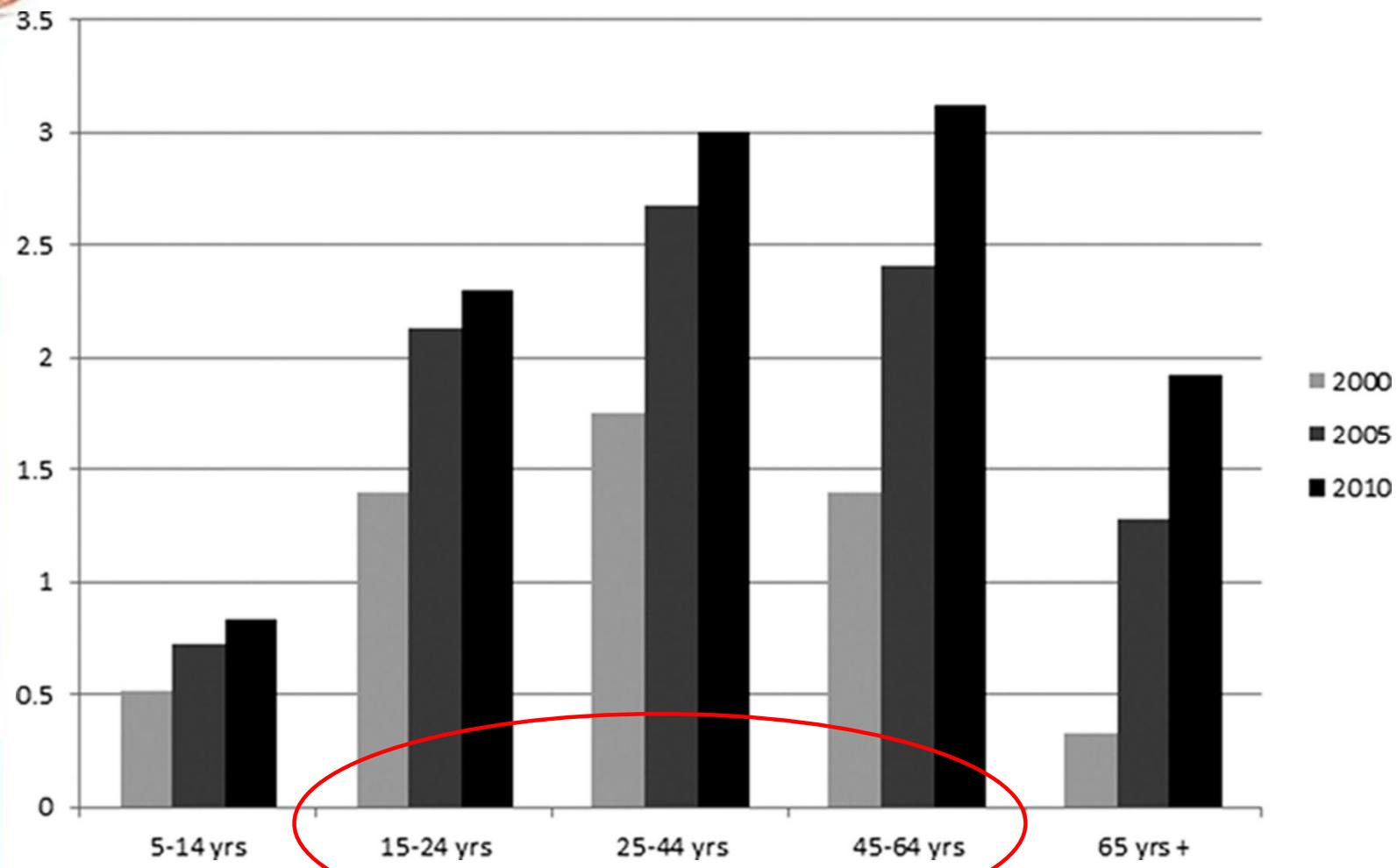


Joanna G. Lawrence et al. Circulation. 2013;128:492-501



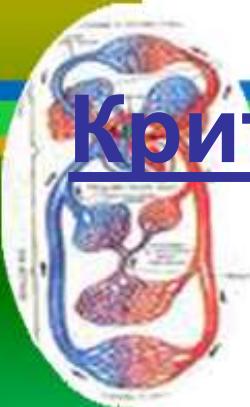


Распространенность ревматизма



Joanna G. Lawrence et al. Circulation. 2013;128:492-501





Критерии Киселя-Джонса-Нестерова

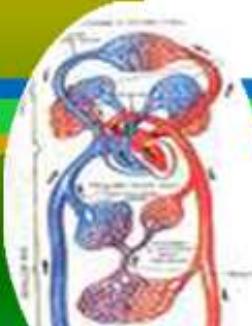
- **Большие**

1. Кардит
2. Артрит
(мигрирующий)
3. Хорея
4. Ревматические узелки
5. Кольцевидная эритема

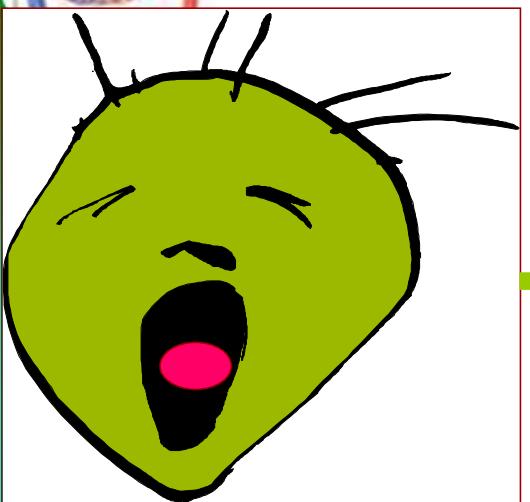
- **Малые**

- Клинические
 1. лихорадка
 2. артralгии
 3. «ревматический» анамнез
- Лабораторные
 4. СОЭ, СРБ, лейкоцитоз
 5. Удлинение P-R на ЭКГ
(AV-блокада I ст.)

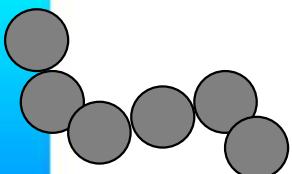




Большие критерии



Ангина

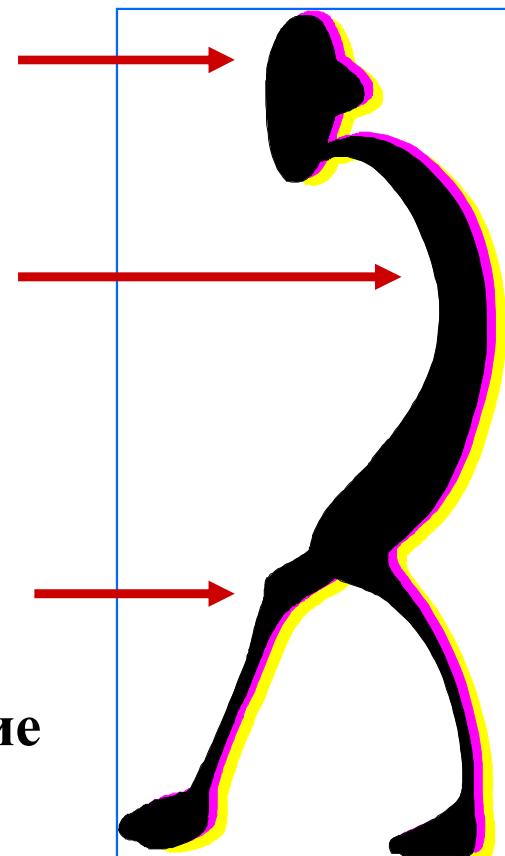


Стрептококк гр.А

Иммунный ответ

Большие критерии

Хорея



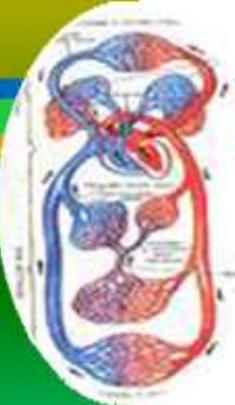
Кардит

Артрит

Ревматические
узелки

Кольцевидная
эрите́ма



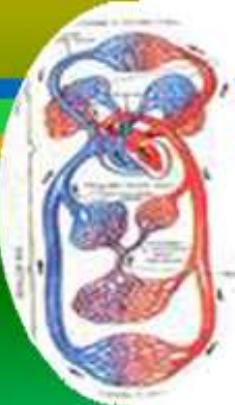


Ревматизм

Симптомы инфекции ВДП

- Дети от 5 до 15 лет
- Пик заболеваемости зимой или ранней весной
- Лихорадка, головная боль
- Внезапное появление боли в горле
- Тошнота, рвота и боли в животе; боль при глотании





Острая ревматическая лихорадка

Симптомы инфекции ВДП

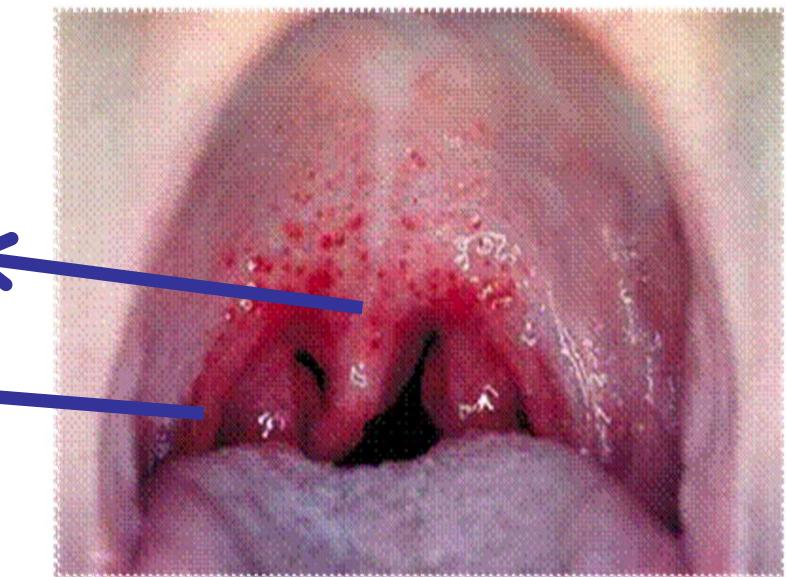
- Отекший, гиперемированный язычок
- Петехии на мягком нёбе
- Мягкие, увеличенные передние шейные л/узлы
- Эритема и отечность в зеве



Дебют ревматизма - АНГИНА



Покраснение и
отек горла и
миндалин



Отек и
покраснение
язычка, петехии
на мягкем небе
Эритема, гной,
отек

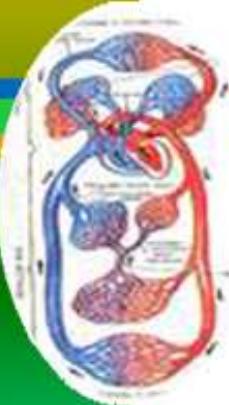
Боль в горле
Лихорадка
Гиперемия зева
Белые включения
Увеличение
шейных
лимфоузлов





Большие критерии

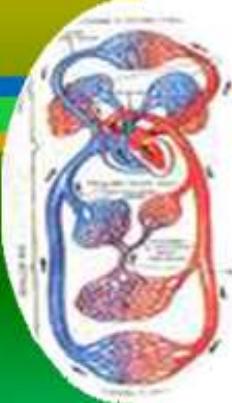




Полиартрит мигрирующий

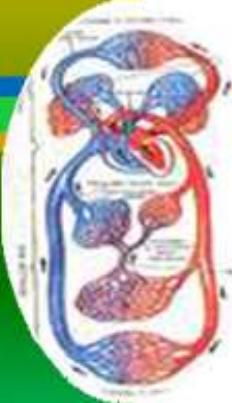
- Наиболее частый симптом (75%)
- Поражаются крупные суставы: коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные
- Ревматические суставы: горячие, красные, опухшие (боль от трения о постельное белье)
- Артралгия может предшествовать и оказаться непропорционально сильной к другим проявлениям
- Быстрый ответ на НПС – подтверждает диагноз





Полиартрит

- Артрит является наиболее ранним проявлением острой ревматической лихорадки
- Прямая корреляция по времени с титром антистрептококковых антител
- Обратная корреляционная связь между тяжестью артрита и тяжестью кардита



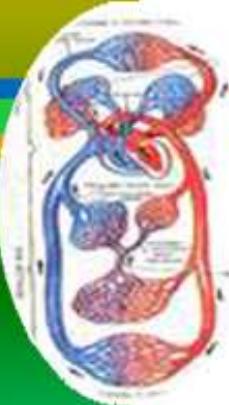
Может ли бытьmonoартрит?

Асептический monoартрит может быть
одним из основных проявлений
ревматизма

Monoартрит часто ассоциируется с
кардитом

Стерильный пунктат до начала лечения,
подтверждает ревматизм





Моноартрит

- Моноартрит присутствует в 17%
- Поражаются крупные суставы (коленные, голеностопные, локтевые)
- Боль, ограничение движений
- Длительность от 2 дней до 3 недель
- Быстрый ответ на НПС – подтверждает диагноз

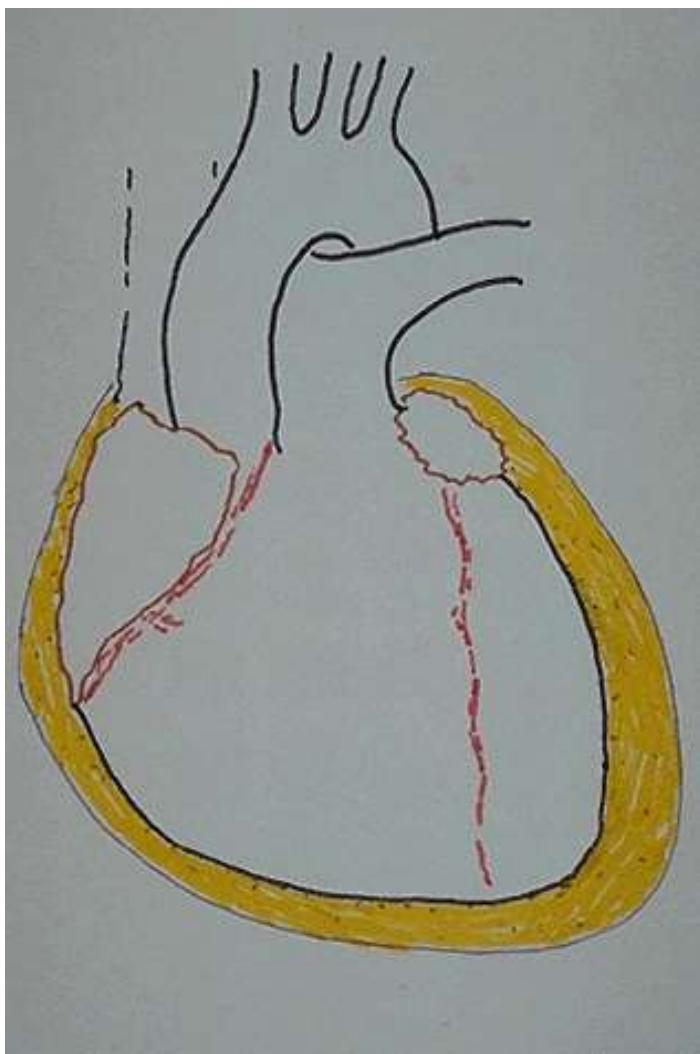
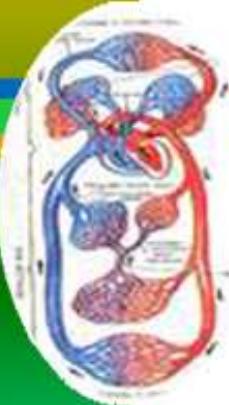




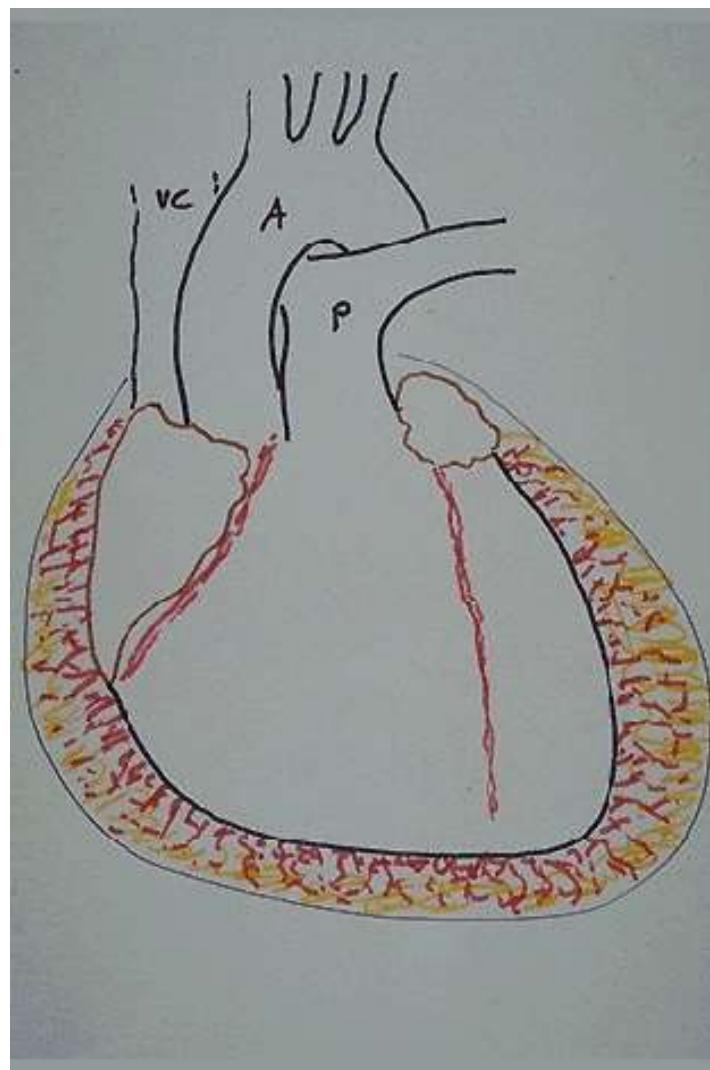
Кардит

- Могут поражаться все оболочки сердца
 - **Перикардит** может быть эссудативный
 - **Миокардит** – нарушение проводимости и сократимости
 - **Эндокардит** – классическое поражение клапанов: митральная недостаточность, аортальная недостаточность
 - Правые отделы сердца не вовлекаются в процесс

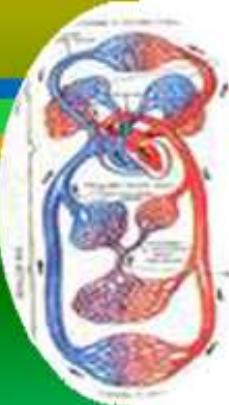




Серозный перикардит

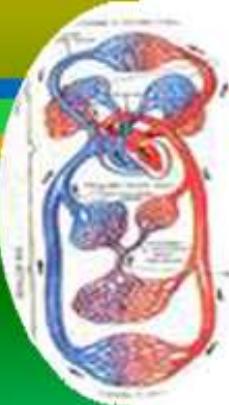


Фибринозный перикардит



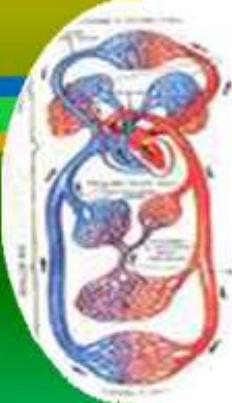
Кардит

- Панкардит является самым серьезным и вторым наиболее распространенным осложнением ревматической лихорадки (50%).
- В далеко зашедших случаях, пациенты жалуются на одышку, от легкой до умеренной дискомфорт в груди, боль в груди, отек, кашель или ортопноэ



Кардит

- Чаще всего обнаруживается новый шум и тахикардия непропорциональная лихорадке
- Новые или измененные шумы - ревматический вальвулит
- Застойная сердечная недостаточность и перикардит

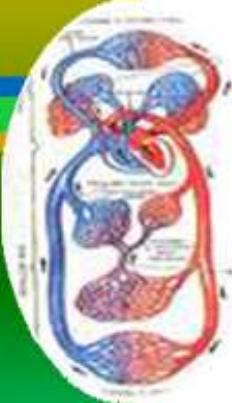


Диагностика кардита

- Ранняя ЭхоКГ
 - Повторить через 2 - 6 недель
 - Поскольку признаки кардита могут появиться позднее, важно повторять ЭхоКГ у пациентов с подозрением на ревматизм
- Рентгенография сердца
- ЭКГ

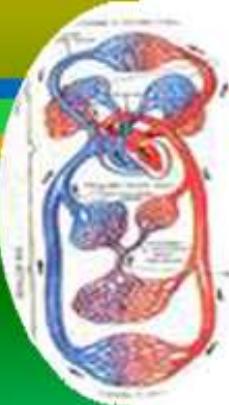
Нормальная ЭКГ не исключает ревматизм!





Хорея

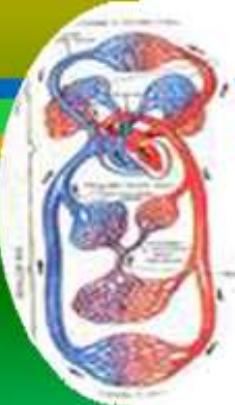
- 1. Поражается кора головного мозга, базальные ганглии, таламус и мозжечок**
- 2. Артериит и подкорковый энцефалит**



Хорея Сиденгама

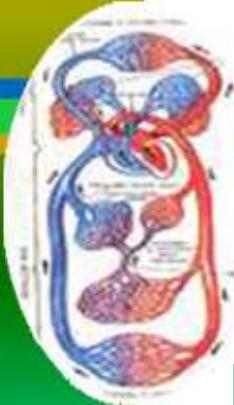
1. Быстрые, несогласованные подергивания. В первую очередь лица, ног и рук
2. У женщин чаще (2:1)
3. Латентный период до 6 месяцев после острой инфекции
4. В основном дети от 5 до 13 лет
5. Симптом "Доярки"
6. Высовывание языка
7. Эмоциональная лабильность





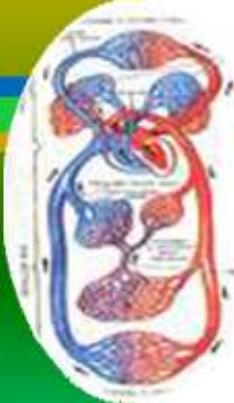
Симптом «доярки»





Хорея

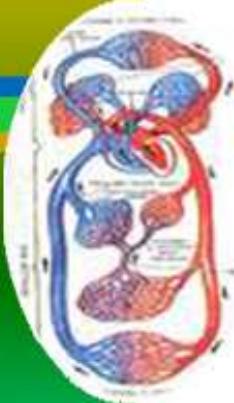




Хорея

- ❖ Диагноз устанавливается клинически и подтверждается высоким титром а/стрепт. антител
- ❖ При длительном латентном периоде, уровень а/стрепт. Антител может быть нормальным
- ❖ Кардит субклинический в 30%
- ❖ Несмотря выраженные неврологические проявления, наступает полное выздоровление без последствий

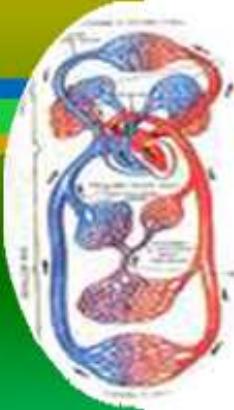




Кольцевидная эритема

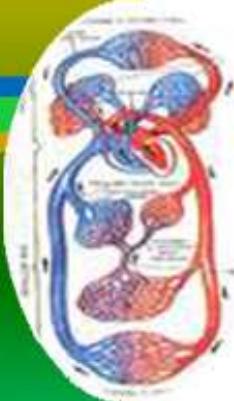
1. Редкий симптом
2. Бледный центр и более темные края (кольцо)
3. Бледнеет при надавливании
4. Кольцевидный, змееподобный узор
5. Встречается на туловище и конечностях
6. Не зудит не болит
7. «Летучий характер»





Кольцевидная эритема



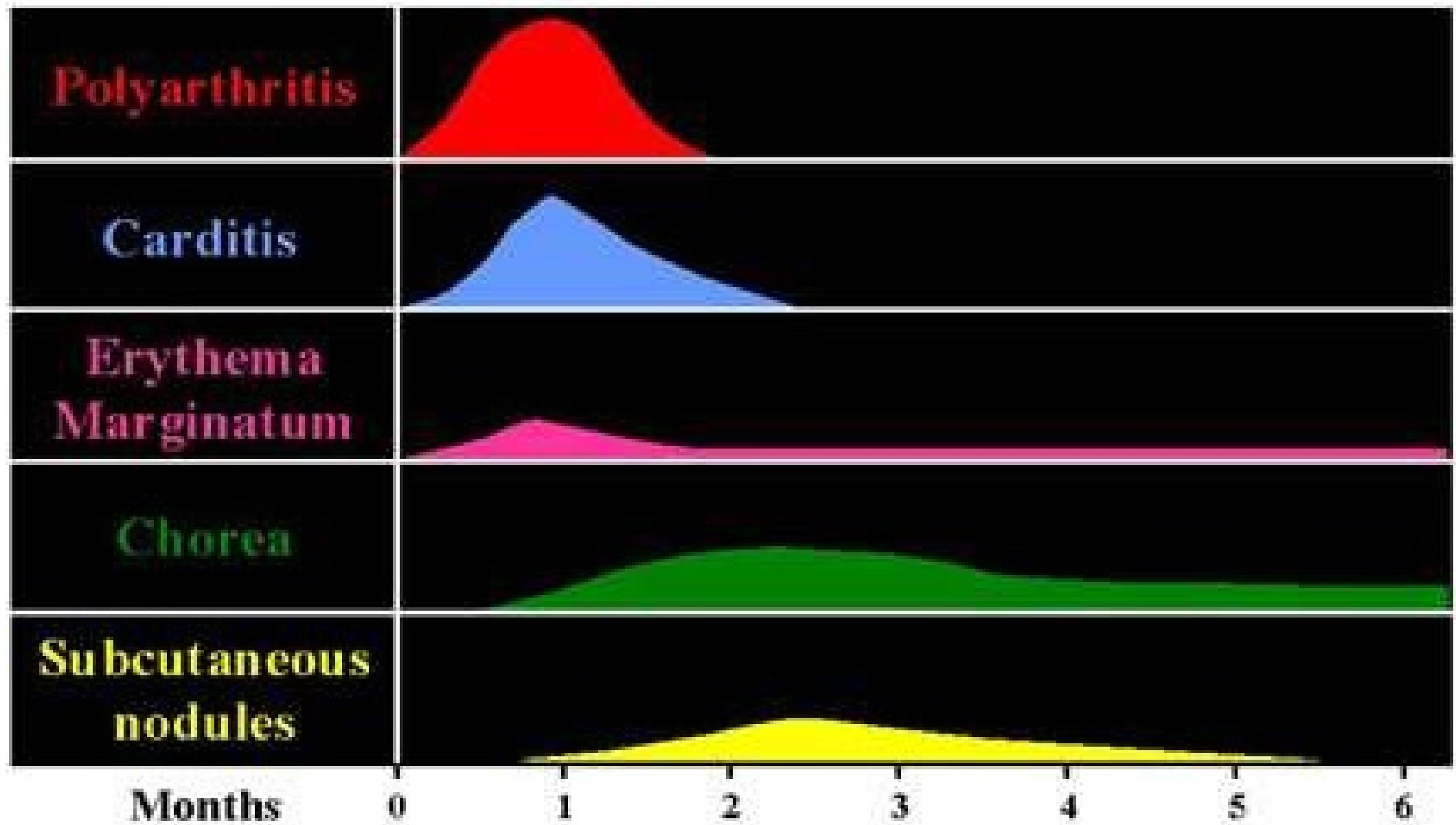


Ревматические узелки

1. Редко – не более 2%
2. Высокоспецифичны для ревматизма
3. Сильная связь с кардитом
4. Округлой формы, подвижны
5. 0.5 - 2.0 см. в диаметре
6. Появляются на 1 - 2 неделе
7. Группы узелков до 12
 - над локтевыми, коленными, лучезапястными суставами, ахилловым сухожилием, затылочной мышцей и т.д.

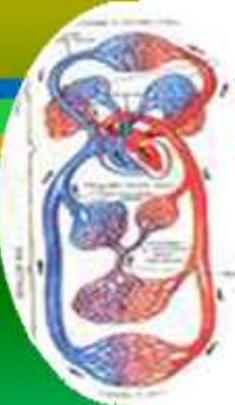


Клинические проявления ревматизма



Диагноз

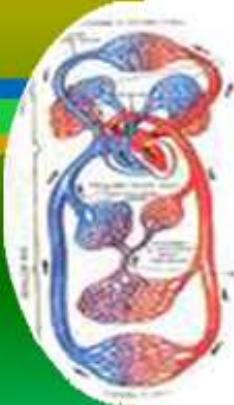
Большие критерии	Малые критерии	Доказательства стрептококковой инфекции
Кардит	Артрапгия Лихорадка	Увеличение титра а/стрепт. антител
Полиартрит		
Кольцевидная эритема		
Ревматические узелки	СОЭ СРБ PQ	Давность менее 45 дней -положительный тест на бета-гемолитический стрептококк гр.А на слизистой ВДП
Хорея		



СОЭ и СРБ

- Повтор серологических исследований через 10-14 дней
- Значимые критерии:
 - СРБ $\geq 30\text{mg/L}$
 - СОЭ $\geq 30 \text{ мм/час}$
- Лейкоцитоз – нечувствительный критерий

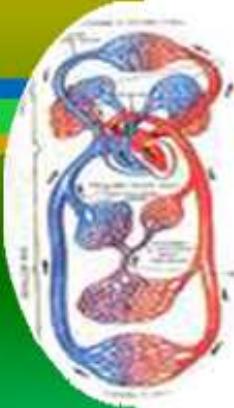




ЭКГ

- ЭКГ всегда при подозрении на ревматизм!
- Оценка интервала PR (PQ)
- В норме до 0,16 сек. От 3 до 12 лет
- При наличии блокады:
 - Повторить ЭКГ через 1-2 мес.
- Если PR интервал нормализуется, это подтверждает диагноз





Диагностика

- Наличие 2 больших и 1 малого критерия
- Наличие 1 большого и 2 малых критериев

.....подтверждает диагноз





Дифференциальный диагноз

Артрит

Ревматоидный артрит

**Реактивный артрит (Shigella, Salmonella,
Yersinia)**

Сывороточная болезнь

Серповидно-клеточная анемия

Опухоли

СКВ

Болезнь Lyme (Borrelia burgdorferi)

Гонококковая инфекция (N.gonorrhoeae)





Дифференциальный диагноз

Кардит

Вирусный миокардит

Вирусный перикардит

Инфекционный эндокардит

Болезнь Kawasaki

ВПС

ПМК

Функциональный шум





Дифференциальный диагноз

Хорея

Хорея Huntington

Болезнь Вильсона-Коновалова

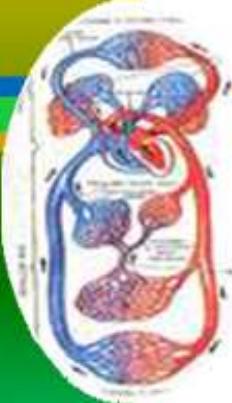
СКВ

ДЦП

Тики (невроз навязчивых движений)

Гиперактивность





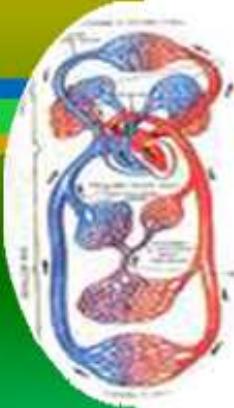
Лечение

❖ Постельный режим

❖ Антибиотики

- 10 дней пенициллин reg os или однократно benzathine penicillin (бициллин)
- После этого - вторичная а/б профилактика

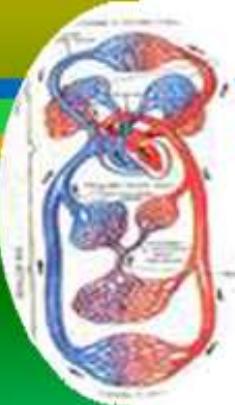




Лечение

- ❖ Противовоспалительная терапия
- НПВС, глюкокортикоиды

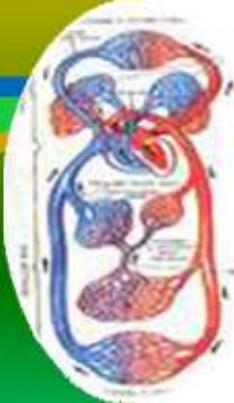




Лечение

❖ Пациенты с кардитом и СН:

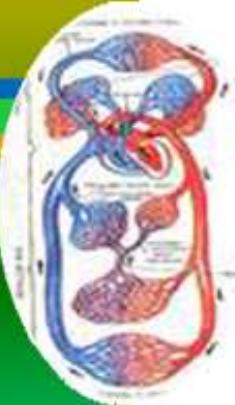
- глюкокортикоиды
- Преднизолон 2 mg/kg/day в 4 приема
2-6 нед затем снижение дозы
5 mg/24 hr каждые 2-3 дня.



Лечение

- ❖ Поддерживающая терапия при СН:
- ❖ Дигоксин, ограничение жидкости и соли, диуретики, оксигенотерапия

- ❖ NB! Токсичность дигоксина повышается при миокардите!
- ❖ Каковы эффекты сердечных гликозидов?

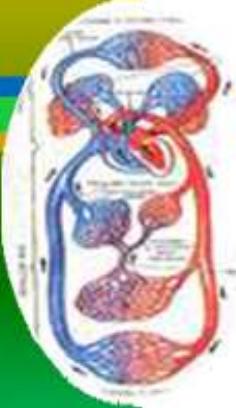


Лечение

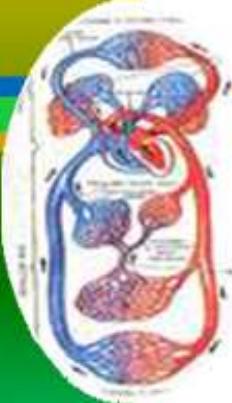
Хорея Сиденгама

- ❖ Возникает вне острой фазы
- ❖ НПВС как правило, не показаны
- ❖ Седативные: фенобарбитал (16-32 mg каждые 6-8 час per os)
- ❖ Если ФБ не эффективен, *haloperidol* (0.01-0.03 mg/kg/24 час на 2 приема per os) или *chlorpromazine* (0.5 mg/kg каждые 4-6 час per os)
- ❖ **Вторичная профилактика а/б**





Первичная профилактика

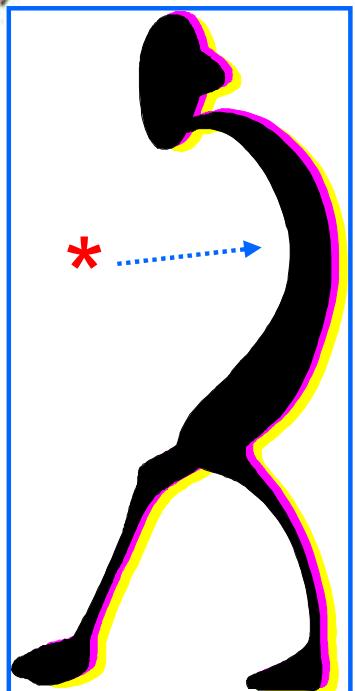
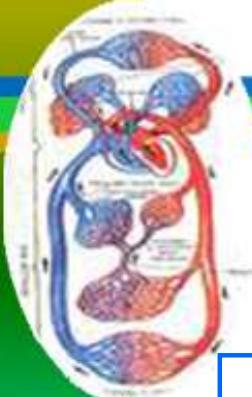


Эрадикация стрептококка

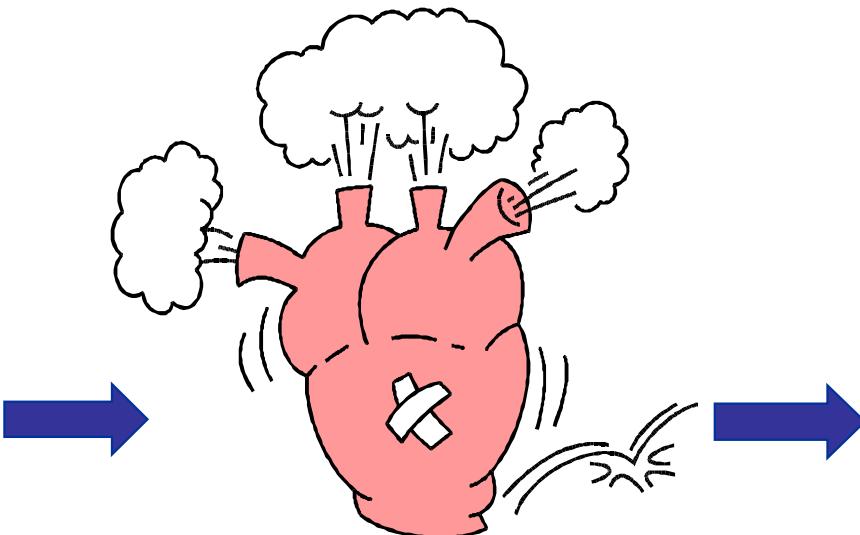
Antibiotic	Administration	Dose
Benzathine benzyl penicillin	Single IM injection	1.2 MU > 30kg 600 000 U < 30 kg
Phenoxyethyl penicillin (Pen VK)	PO for 10 days	250-500mg qds for 10 days 125mg qds X 10 if <30 kg
Erythromycin ethylsuccinate	PO for 10 days	Use same dose as above.

Пенициллины более эффективны при парентеральном введении (но риск анафилаксии!)

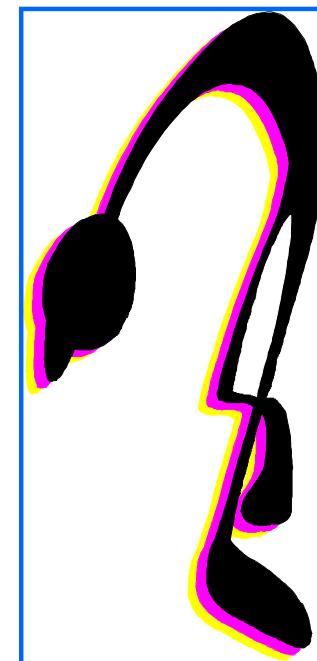




Возвратный
кардит



Приобретенный порок
сердца



Сердечная
недостаточность
Летальный исход



Ревматизм, итоги

- 1. Диагностика, лечение, вторичная профилактика**
- 2. Стационарное лечение**
- 3. Рентгенография, ЭКГ, ЭхоКГ**
- 4. Постельный режим**
- 5. НПВС**
- 6. Контроль лечения - ЭхоКГ**
- 7. При сердечной недостаточности - ингибиторы АПФ, диуретики**
- 8. Глюкокортикоиды при миокардите**



Диффузные заболевания соединительной ткани

СКВ

Ледяев М.Я.

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
детских болезней

Диффузные заболевания соединительной ткани (ДЗСТ)

- относятся к категории системных ревматических заболеваний, куда относятся:
 - Системная красная волчанка
 - Системная склеродермия
 - Дерматомиозит
 - Диффузный фасциит
 - Болезнь Шегрена
 - Смешанное заболевание соединительной ткани

ДЗСТ объединяет:

- этиология иммунопатологического генеза
- морфология – изменение соединительной ткани различных органов и систем

- патогенез – возникновение клона иммунокомпетентных клеток, которые вырабатывают АТ против собственных тканей:
 - при СКВ АТ направлены против ДНК
 - при РА – против Ig
 - при ревматизме против сердечной мышцы.
-
- Направленность аутоАТ определяет нозологическую форму заболевания.

ДЗСТ характеризуется общими клиническими признаками:

- изменение опорно-двигательного аппарата,
- полиморфная висцеральная патология,
- дистрофия.

Этиология ДЗСТ

Единого фактора нет

- Вирусы (ретровирусы)
- Наследственная предрасположенность
- Провоцирующие факторы (инсоляция, УФО)

Роль вирусов в этиологии ДЗСТ подтверждается:

- Высокими титрами АТ к НК,
- РНК и ДНК вирусом,
- Субвирусным частицам и АГ (ЦМВ, вирус Эбштейн-Барр, Коксаки, миксо- и парамиксовирусам),
- Обнаружение самого вируса и вирусных АГ в тканях и клетках крови,
- Наличием перекрестных АГ между вирусами и тканями человека.

Роль наследственности в формировании разных форм ДЗСТ:

- Высокая частота ДЗСТ среди родственников больных,
- Высокий показатель конкордантности среди монозиготных близнецов,
- Ассоциация заболеваний с носительством «аутоиммунных» гаплотипов: A1, B8 и др.

- Наличие высокой частоты заболевания ДЗСТ у лиц с наследственным дефицитом С4-компонента комплемента

Т.о. согласно вирусно-генетической концепции ДЗСТ, эти заболевания связаны с хр. вирусной инфекцией, комплексом генетически обусловленных особенностей, которые реализуются в ДЗСТ под влиянием пусковых факторов.

Патогенез

- В основе лежит хроническое иммунное воспаление, связанное с преобладанием активированных макрофагов, выделяющих провоспалительные и фиброгенные цитокины, в результате нарушения баланса которых возникает окислительный стресс, усиливается перекисное окисление липидов клеточных мембран, повреждаются.

- Ферментные системы, идет активация тромбоцитов и тучных клеток каскадно, в связи с чем воспалительный процесс быстро прогрессирует: нарастают кинины, активируется система комплемента, нарушается внутрисосудистое свертывание, нарастает сосудистая проницаемость, местный застой крови и пропотевание плазмы в ткани.

- При ДЗСТ аутоиммунные процессы связаны с поликлональной активацией В-лимфоцитов и АГ-специфической Т-зависимой стимуляцией синтеза АТ. АутоАТ реагируют широким спектром АГ: компонентами ядра, цитоплазмы, мембран клеток, белками сыворотки, компонентами соединительной ткани, соединяясь с ними образует ЦИК, которые и вызывают воспалительную реакцию.

В зависимости от характера ткани-мишени в аутоиммунном процессе формируются разные клинические варианты ДЗСТ:

- При СКВ типичны аутоАТ к ДНК
- При системном склерозе АТ к коллагену, антинуклерные АТ
- При дерматомиозите антиядерные АТ к мышечной ткани, миозину, сосудистой стенке

Патоморфология

- В основе лежит иммунное воспаление. В ранних стадиях преобладают иммунопатологические реакции немедленного типа с участием цитотоксических реакций, при хроническом течении – преобладают проявления реакций замедленного типа. В паренхиме органов отмечаются дистрофические и некротические изменения, а в исходе развиваются атрофические и склеротические процессы.

Системная красная волчанка (СКВ) является мультисистемным нарушением неизвестной этиологии, которое характеризуется выработкой большого количества циркулирующих антител

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Хотя СКВ поражает в основном женщин 20–40 лет, примерно 5% случаев приходятся на детский возраст, в основном подростковый.
- СКВ редко встречается у детей младше 9 лет. Хотя в подростковом и взрослом возрасте среди больных преобладают женщины, у детей соотношение мальчиков и девочек примерно одинаковое.
- Общая распространенность СКВ среди детей составляет 10–25 случаев на 100 000

Диагностические критерии СКВ:

1. Поражения кожи и слизистых оболочек (97%): высыпания в скуловой области - фиксированная эритема, «бабочка» на лице, дискоидные высыпания, поражение нижней каймы губ (люпушейлит), язвы полости рта, кожные сыпи, поражение слизистых (волчаночная энантема, афтозный стоматит).



2. Суставной синдром (80%):

- мигрирующий,
- летучий,
- симметричный,
- быстрый эффект на фоне лечения,
- отсутствие стойких деформаций и контрактур.

3. Мышечный синдром (50%):

- острый полимиозит или миалгия.

4. Поражение серозных оболочек:

- перикардит клинически асимптомный, шум трения перикарда,
- плеврит Ro – спайки, утолщение плевры, шварты,
- перитонит асептический, редко.

5. Поражение сердца (90-100%):

- миокардит, эндокардит, панкардит.

6. Поражение легких (87%):

- васкулит легочных сосудов, пневмонит, интерстициальная пневмония.

7. Поражение почек (70%):

- диффузный пролиферативный волчаночный гломерулонефрит со стойкой протеинурией >0,5 г/сут. или цилиндрuriей, осложняющееся ОПН, уремией.

8. Поражение ЖКТ:

- васкулит сосудов брыжейки,
- гепатомегалия, реактивного характера.

9. Поражение нервной системы (50%):

- хорея, эпилепсия, парастезии,
- полирадикулоневрит,
- миелит,
- серозит.

10. Лимфоаденопатия

11. Поражение органов кроветворения:

- гемолитическая анемия с ретикулоцитозом,
- тромбоцитопения,
- лейкопения с нейтрофильным сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов,
- ускорение СОЭ до 50-70-90 мм/час,
- высокий уровень серомукоидов, сиаловых кислот и др.,

12. Иммунологические нарушения:

- АТ к кардиолипину (IgM,G)
(антифосфолипидные),
- АТ к ДНК, АНФ>1:64, АТ к Sm-АГ,
к В₂-гликопротеину-I
- АТ к волметину и АЦЦП
- волчаночный антикоагулянт у 72%
- диспротеинемия за счет повышения
 α_1 и α_2 глобулинов

- ложноположительная реакция Вассермана > 6 мес. при отсутствии сифилиса,
- высокий уровень СРБ,
- появление в крови LE-клеток (полиморфно-ядерные нейтрофилы с фагоцитированным ядром),
- РФ-ауто АТ класса Ig M, реагирующие с Fc-фрагментом Ig G при выраженном суставном синдроме.

- снижение Т-лимфоцитов, повышение В-лимфоцитов,
- снижение гемолитической активности комплемента СН50 и его компонентов С3, С4.

13. В биопсийной ткани обнаружение гематоксилиновых телец.

КЛИНИКА СКВ

- Поражение почек является наиболее серьезным проявлением СКВ и характерно для педиатрической популяции: оно отмечается у 50–70% больных детей. Поражение почек может варьироваться от легкой протеинурии и гематурии до нефротического синдрома и почечной недостаточности.
- Гипертензия или присутствие отека свидетельствуют о волчаночном поражении почек.

КЛИНИКА СКВ

- Распространенными симптомами считаются артralгия и артрит.
- Артрит редко бывает деформирующим и обычно захватывает мелкие суставы кистей, но может поражать любые суставы. Отмечается миалгия или явный миозит с развитием мышечной слабости и утомляемости.
- СКВ может поражать центральную нервную систему (ЦНС), вызывая многочисленные симптомы, от снижения школьной успеваемости и трудностей с концентрацией внимания до судорог, психоза и инсульта.

Диагностические критерии СКВ, разработанные Американской ассоциацией ревматологов

ФИЗИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

- Малярная сыпь в виде бабочки
- Дисковидная волчанка
- Светочувствительность
- Язвы на слизистой оболочке рта и носоглотки
- Неэрозивный артрит (более двух суставов с выпотом и болезненностью)
- Плеврит или перикардит (серозит)
- Судороги или психоз в отсутствие метаболических токсинов или лекарств

Диагностические критерии СКВ, разработанные Американской ассоциацией ревматологов

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

- Нефрит: Протеинурия (> 500 мг/24 часа) или Клеточные цилиндры (эритроцитарные, зернистые или гиалиновые)
- Гематологические изменения: Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом или Лейкопения (< 4000 в двух анализах) или Лимфопения (< 1500 в двух анализах) или Тромбоцитопения ($< 100\ 000/\text{мм}^3$)

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

- Положительные антитела к двуцепочечной ДНК или
- Положительные антитела к антигену Смита (анти-Sm) или
- Данные за наличие антифосфолипидных антител
- IgG или IgM антитела к кардиолипину или
- Волчаночный антикоагулянт или
- Ложноположительный результат VDRL-теста в течение > 6 месяцев
- Положительные АЯА в отсутствие препаратов, которые могут вызвать волчанку

Характер течения СКВ

1. Острый-бурное начало и быстрая генерализация с поражением почек, ЦНС, высокой лаб. активностью.
2. Подострый-постепенное начало, поздняя генерализация, более благоприятный исход.
3. Первично хронический-моносиндромное начало, малая генерализация.

ЛЕЧЕНИЕ СКВ

- Основным методом лечения СКВ в течение нескольких десятилетий являются кортикоиды. Первоначально требуется пульсовая терапия метилпреднизолоном и высокие дозы перорального преднизона (до 2 мг/кг), затем осторожное снижение дозы для минимизации рецидивов.
- Нестероидные противовоспалительные препараты используются для лечения болей в суставах и артрита.
- Гидроксихлорохин применяется не только для лечения кожных поражений, таких как дисковидная волчанка, но и в качестве поддерживающей терапии. Использование гидроксихлорохина увеличивает периоды ремиссии между вспышками болезни, а также сокращает количество вспышек.

ЛЕЧЕНИЕ СКВ

- Циклофосфамид эффективен при наиболее тяжелых формах волчаночного нефрита и значительно улучшает результаты лечения, снижая прогрессирование до почечной недостаточности.
- Микофенолат мофетил также используется для лечения волчаночного нефрита. При неврологических проявлениях наблюдается ответ на циклофосфамид.
- Пациентам, которые плохо переносят постепенное снижение дозы кортикоидов, могут быть показаны такие препараты, как азатиоприн, метотрексат, микофенолат мофетил.

ЛЕЧЕНИЕ СКВ

- Пациенты с СКВ должны быть защищены от воздействия солнца, поскольку солнечные лучи могут вызвать обострение болезни. Из-за этих ограничений пациентам необходимы добавки кальция и витамина D, чтобы снизить риск остеопороза, который увеличивается при длительном приеме кортикоидов.
- Показано раннее лечение гиперлипидемии для снижения сердечно-сосудистых осложнений.

ОСЛОЖНЕНИЯ СКВ

- Долгосрочные осложнения включают аваскулярный некроз костей из-за использования кортикоидов, инфекции и инфаркт миокарда.
- У взрослых пациентов с СКВ быстро развивается атеросклероз не только из-за использования кортикоидов, но и из-за хронического заболевания.
- Все пациенты с СКВ должны получать консультации по поддержанию оптимального веса и физической активности, чтобы снизить риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

ПРОГНОЗ СКВ

- Прогноз при СКВ заметно улучшился за последние несколько десятилетий и зависит от того, какие органы и системы поражены.
- Худший прогноз у пациентов с выраженным волчаночным нефритом и церебритом, которые связаны с риском хронической инвалидности и развития почечной недостаточности.
- При современных возможностях терапии и успехах трансплантологии, большинство пациентов доживает до взрослого возраста.

Причины ювенильного дерматомиозита (ЮДМ) неизвестны.

Он характеризуется активацией Т- и В-лимфоцитов, что приводит к развитию васкулита мелких сосудов скелетной мускулатуры с депонированием иммунных комплексов и развитием воспаления сосудов мышц и кожи.

ЮДМ может развиваться после инфекций, аллергических реакций или воздействия солнца, однако причинно-следственных отношений между ними не установлено.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ДЕРМАТОМИОЗИТ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ЮДМ является редким заболеванием, его частота составляет менее 1:100 000 детей. ЮДМ встречается во всех возрастных группах, в основном заболевают дети от 4 до 10 лет. Болезнь несколько чаще поражает девочек, чем мальчиков.

КЛИНИКА ЮДМ

- Дерматомиозит развивается медленно и постепенно с неспецифических симптомов, таких как утомляемость, недомогание, прогрессирующая мышечная слабость, сопровождающаяся субфебрильной температурой и сыпью.
- У некоторых детей начало болезни является острым, и болезнь быстро прогрессирует. При ЮДМ поражаются в первую очередь проксимальные мышцы, в частности мышцы бедра и плечевого пояса, а также мышцы живота и шеи.
- Детям трудно подниматься по лестнице, вставать со стула и с пола. У пациентов — положительная **проба Говерса**. В тяжелых случаях пациент не способен сесть из положения лежа на спине и даже поднять голову.
- Если вовлекаются мышцы воздухоносных путей и глотки, у пациента развивается гнусавость и затруднение глотания.

КЛИНИКА ЮДМ

- **Классическая сыпь при ЮДМ** появляется на щеках, а также на плечах и верхней части спины (**симптом «шали»**). У пациентов может быть **гелиотропное обесцвечивание** век. Шелушащиеся красные бляшки (**папулы Готтрана**) обычно обнаруживаются на костяшках пальцев, но могут присутствовать на разгибательной поверхности любых суставов. Могут наблюдаться паховая эритема и **расширение капилляров ногтевых валиков**. Реже у пациентов развивается кожный васкулит с воспалением, покраснением и язвами кожи.
- Примерно у 15% пациентов проявляется артрит, поражающий в основном мелкие суставы, однако может быть вовлечен любой сустав. Также могут развиться симптом Рейно, гепатомегалия и спленомегалия.



ADAM

Ювенильный дерматомиозит

- ДЗСТ с поражением поперечно-полосатой мускулатуры, кожи и сосудов, осложняющиеся нередко кальцинозом и гнойной инфекцией.

Отличие от взрослых:

1. Распространенный васкулит
2. Выраженные миалгии
3. Вовлечение внутренних органов
4. Частое развитие кальциноза

Критерии диагностики дерматомиозита

Основные

1.Изменения на коже – эритема лиловая над разгибательными поверхностями суставов (симптом Гаттона), параорбитальная (симптом лиловых очков), синдром васкулита- сетчатое и древовидное ливедо.

2. Симметричное поражение проксимальных групп мышц, слабость преобладает над болевым синдромом.

3. Поражение дыхательных и глоточных мышц – ограничение экскурсий грудной клетки, нарушение акта дыхания, дисфония, дисфагия.

Дополнительные

1. Лихорадка неправильного типа, слабость, анорексия, потеря веса
2. Поражение глазных, жевательных и других групп мышц. Сухожильно-мышечные контрактуры в крупных суставах.
3. Поражение слизистых – стоматиты, гингивиты, глоссит, хейлит.
4. Артралгии и артриты.
5. Кальциноз мягких тканей.

6. Кардиальный синдром: увеличение границ сердца, приглушенность тонов, нарушение ритма, перикардит.
7. Поражение легких: пневмонит, аспирационная пневмония.
8. Абдоминальный синдром – эзофагит, гепатит, спленомегалия, энтероколит.
9. Поражение нервной системы.
10. Полиаденопатия, кахексия, лихорадка.

11. Лабораторные изменения: лейкоцитоз 10-12 тыс., СОЭ 20-30 мм/ч, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы, аминотрансфераз, альдолазы, диспротеинемия за счет увеличения γ -глобулинов, гиперкреатинурия.

12. ИммуноGRAMМА: АНФ 1:40-1:80, РФ у каждого 10-го больного, АТ к кардиолипинам.

13. Изменение электромиографии – снижение электрической активности.
14. Рентген легких- фиброз, «сотовое легкое».
15. ЭКГ: нарушение метаболических процессов.
16. МРТ: усиление сигнала от мышц.
17. Биопсия – вакуольная дистрофия, миолиз.

Диагностические критерии ювенильного дерматомиозита (кратко)

- Сыпь, характерная для дерматомиозита
- Симметричная слабость проксимальных мышц
- Повышенные уровни мышечных ферментов: АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК и адолазы
- Аномалии на ЭМГ, характерные для дерматомиозита (фасцикуляции, раздражение при введении иглы, высокочастотные разряды)
- Положительная мышечная биопсия, указывающая на хроническое воспаление

Для подтверждения диагноза требуется наличие 4 из 5 критериев.

Течение дерматомиозита

- Острое – 3-6 нед.
- Подострое – до 3 мес.
- Хроническое – несколько лет.

Степень активности: I, II, III.

Осложнения: нагноение кальцинатов, аспирационная пневмония, асфиксия, ЖКТ кровотечение и перфорация.

Остеопороз костей (особенно позвоночника).

ЛЕЧЕНИЕ ЮДМ

- Основой терапии ЮДМ является использование метотрексата, дополненное кратким курсом системных кортикоидов.
- Первоначально используется пульсовая терапия внутривенным метилпреднизолоном, а затем в течение нескольких месяцев — постепенно уменьшающиеся дозы перорального преднизона.
- Раннее назначение метотрексата значительно снижает длительность использования кортикоидов и сопутствующие им побочные эффекты. Внутривенный иммуноглобулин используется в качестве вспомогательной терапии.

ЛЕЧЕНИЕ ЮДМ

- В тяжелых или рефрактерных случаях может потребоваться назначение циклоспорина или циклофосфамида.
- Для лечения кожных проявлений используется гидроксихлорохин или дапсон. Эти препараты не оказывают существенного влияния на воспаление мышц.
- Воздействие солнца усугубляет кожные проявления и мышечное воспаление и может привести к обострению болезни. Пациентам необходимо ограничить пребывание на солнце и использовать солнцезащитные средства; соответственно, они нуждаются в добавках кальция и витамина D.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЮДМ

- Наиболее серьезным осложнением ЮДМ является развитие **кальциоза**. Дистрофические кальцинаты откладываются в коже и мягких тканях на любых участках тела: кальциноз может быть ограниченным или распространенным (**универсальный кальциноз**). Хотя предсказать развитие кальциоза трудно, он чаще встречается у детей с кожным васкулитом, длительной активностью болезни и запоздалым началом терапии.
- У пациентов с ЮДМ и васкулитом повышен риск желудочно-кишечной перфорации и кровотечения.
- ЮДМ также ассоциируется с липодистрофией и инсулинерезистентностью, которая прогрессирует до диабета 2-го типа. Контроль инсулинерезистентности у таких пациентов часто приводит к улучшению мышечных симптомов.

ПРОГНОЗ ЮДМ

- Исход ЮДМ в значительной степени зависит от степени поражения мышц и времени между появлением симптомов и началом терапии.
- ЮДМ имеет три варианта течения:
 - monoфазное, при котором после лечения у пациентов наступает улучшение без серьезных последствий;
 - хроническое рецидивирующее и
 - хроническое прогрессирующее, при котором пациентов наблюдается слабый ответ на терапию и постепенная потеря функции.
- Пациенты, у которых развивается кальциноз, имеют высокий риск потери подвижности в зависимости от степени кальциноза.
- Связь дерматомиозита со злокачественными опухолями, которая прослеживается у взрослых, у детей отсутствует.

Ювенильная склеродермия

Склеродермия – хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани с развитием характерного локального или генерализованного фиброза кожи, подлежащих тканей и висцеральных органов.

Системная склеродермия – кроме поражения кожи и подкожной клетчатки в процесс вовлекаются внутренние органы.

Ограниченнная склеродермия – фиброз ограничивается кожей, подкожной клетчаткой и мышечной тканью.

Диагностические критерии узелкового периартериита (УП)

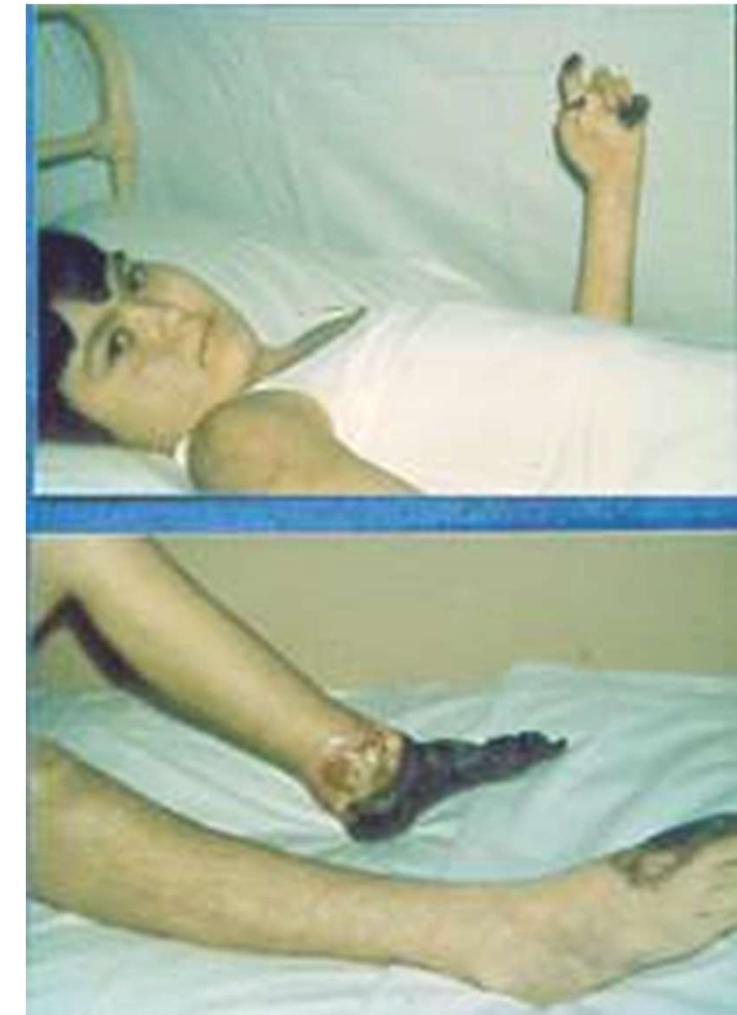
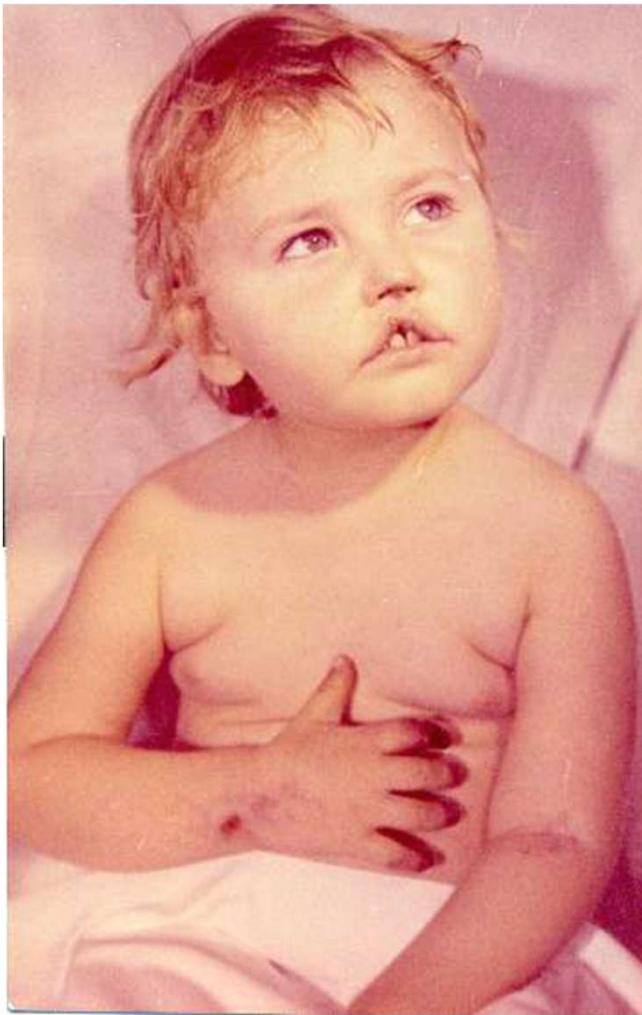
Основные

- 1.Высокая, неправильная температура тела.
- 2.Изнурающие мышечные боли.
- 3.Подкожные или внутрикожные узелки.
- 4.Изменения на коже в виде древовидного ливедо.
- 5.Острая сухая гангрена пальцев.
- 6.Некрозы кожи и слизистых оболочек.
- 7.Асимметричный полиневрит.

8. Церебральные сосудистые кризы.
9. Поражение сердца в виде миокардита, коронарита.
10. Синдром гиперэозинофильной бронхиальной астмы.
11. Абдоминальный синдром.
12. Остро развивающаяся артериальная гипертензия.

Узелковый полиартрит – системный васкулит с поражением мелких и средних артерий

Ювенильный полиартрит, тромбангиитический синдром





ADAM

Мышечная дистрофия, липоатрофия, сухожильно- мышечные контрактуры



Лечение ДЗСТ

Основные цели лечения:

- Подавление активности патологического процесса.
- Сохранение и восстановление пораженных органов и систем.
- Индукция и поддержание клинико-лабораторной ремиссии.

- Преемственность – своевременное чередование иммуносупрессивной и поддерживающей терапии.
- Постоянный контроль эффективности и безопасности проводимой терапии.
- Длительность и непрерывность.
- Этапность.

Препаратами первого ряда в лечении различных форм ДЗСТ являются глюкокортикоиды (ГК), которые обладают противовоспалительными, иммуномодулирующими и антидеструктивными эффектами.

Для системной терапии применяют ГК короткого действия – преднизолон.

Показания к ГК-терапии per os

- Неэффективность НПВС и базисной терапии, включая сочетанную
- Некупирующиеся длительной пульс-терапией системные проявления

ГК-терапия перорально

- высокая активность 1-1,5 мг/кг – 4-8 недель
 - умеренная 0,7-1,0 мг/кг – 4-6 недель
 - низкая 0,3-0,5 мг/кг – 4-6 недель
-
- Поддерживающая 0,2-0,3 мг/кг – 4-6 недель

Волчаночный криз – 1,5 – 2 мг/кг в сутки,
но не более 65 мг в сутки.

Препарат назначается в 3-4 приема с учетом циркадного ритма, 2/3 дозы – в первую половину дня в течение 4-8 недель с постепенным снижением дозы до поддерживающей.
Сут. доза снижается на 5-10% каждые 7-10-14 дней.

Пульс-терапия ГК

Пульс-терапия – внутривенное введение сверхвысоких доз в течение короткого времени.

Пульс-терапия: в/в капельно 40-60 мин.
метилпреднизолона (метипред) – 10-30 мг/кг
в сутки (не >1000мг/сут.) в течение 3-х
последующих дней.

Показания: высокая активность процесса.

Преимущества метода: интенсивное подавление активности процесса и более быстрый перевод на поддерживающую дозу.

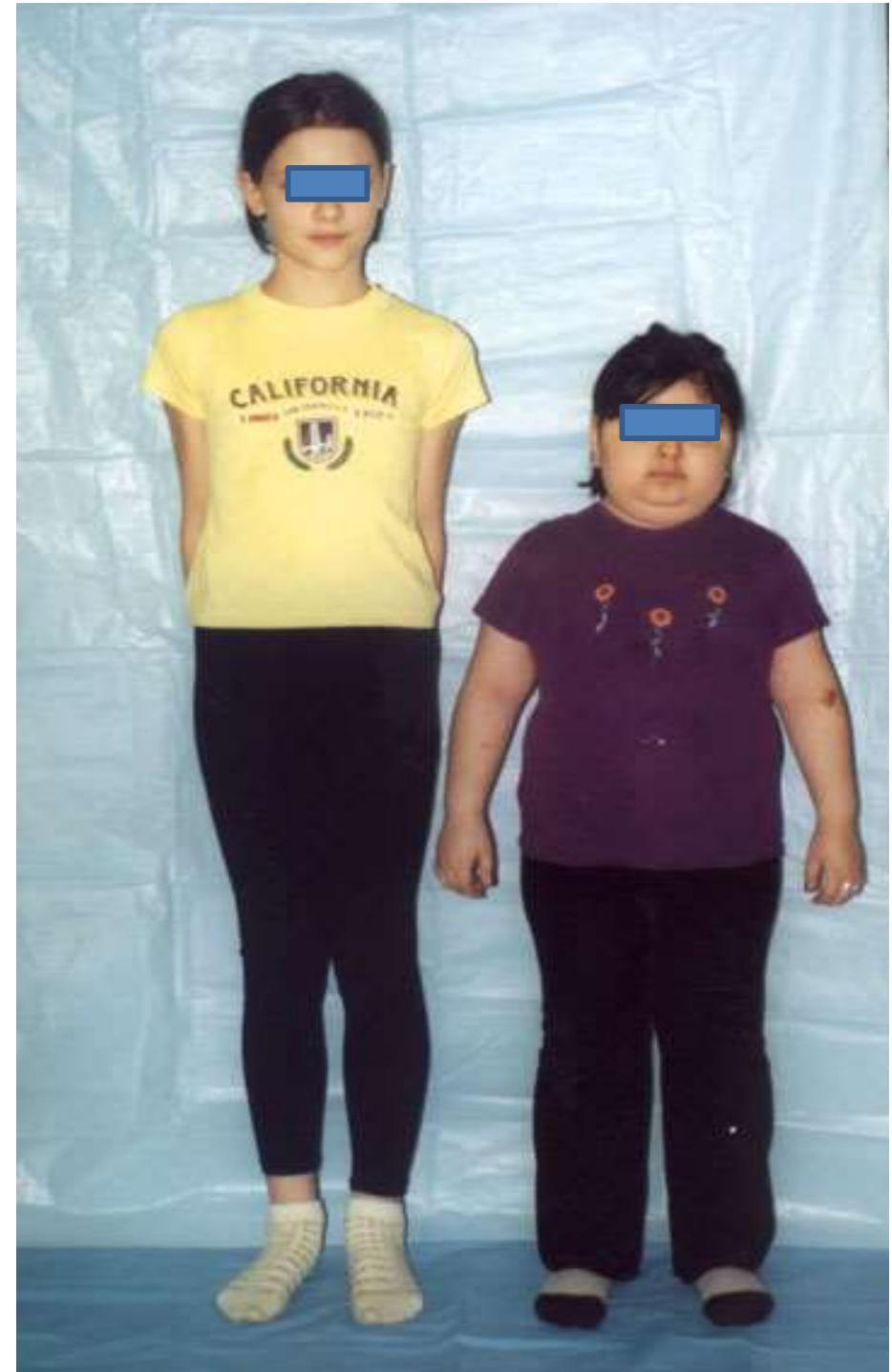
Побочные эффекты терапии глюкокортикоидами

- Низкорослость
- Диспропорциональное физическое развитие
- Остеопороз
- Ожирение
- Артериальная гипертензия
- Гипертрихоз
- Стрии
- Эрозивно-язвенные процессы в верхних отделах ЖКТ
- Задняя субкапсулная катаракта
- Развитие гормонорезистентности и гормонозависимости

Низкорослость

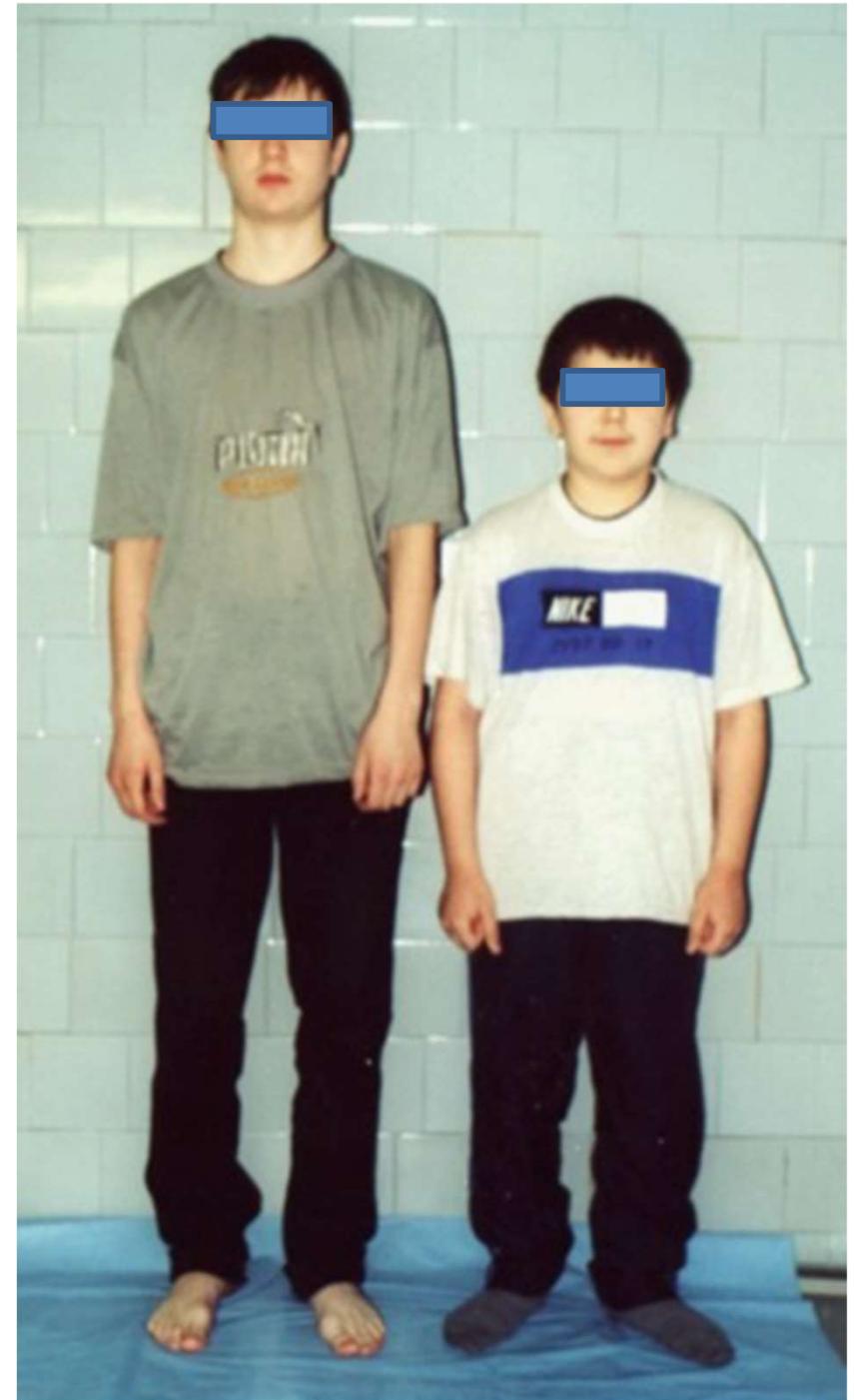
Пациент П. (справа)

- Возраст назначения ГК
3 года
- max доза 20 мг/сут (1,3 мг/кг)
- Длительность лечения 6 лет
- Рост 114 см
- Отставание 16 см



Низкорослость

- Пациент Т. (слева)
 - Рост 185 см
 - не получал ГК
- Пациент Е. (справа)
 - Возраст назначения ГК 12 лет и 4 месяца
 - max доза 50 мг (2 мг/кг)
 - Длительность лечения 3,4 года
 - Рост 141 см
 - Отставание 30 см



Нанизм



Развитие детей с ЮРА, получающих преднизолон per os

- Пациент А., 17 лет (слева):
 - возраст назначения ГК 5 лет
 - max доза 15 мг
 - длительность лечения 7 лет
 - рост 127 см
- Пациент Я., 17 лет (справа):
 - возраст назначения ГК 13 лет
 - max доза 25 мг
 - длительность лечения 3 года
 - рост 167 см (последние 2 года стоит в росте)



Диспропорциональное физическое развитие

Девочка 10 лет



Остеопороз

- Проявляется:
 - снижением высоты тел позвонков
 - компрессионными переломами
- Сопровождается симптомами сдавления корешков спинного мозга



Ожирение

Имеет характерные черты:

- лунообразное лицо
- отложение жира на шее, груди, животе
- стероидный «горб»
- атрофия мышц рук и ног

Ожирение: Девочка 10 лет до болезни и на фоне приема ГК

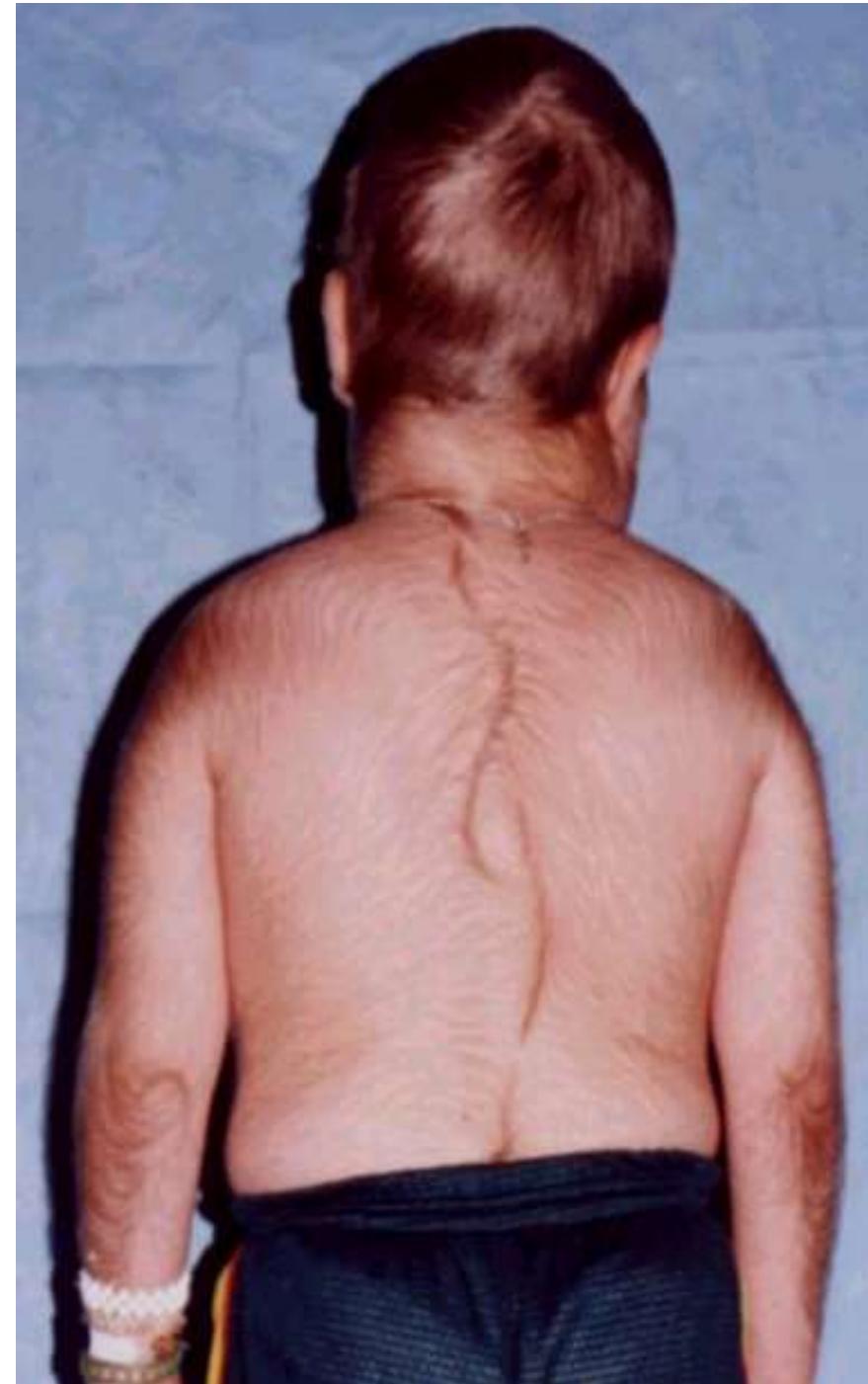


Ожирение



Кожные изменения

гипертрихоз



Кожные изменения

стрии

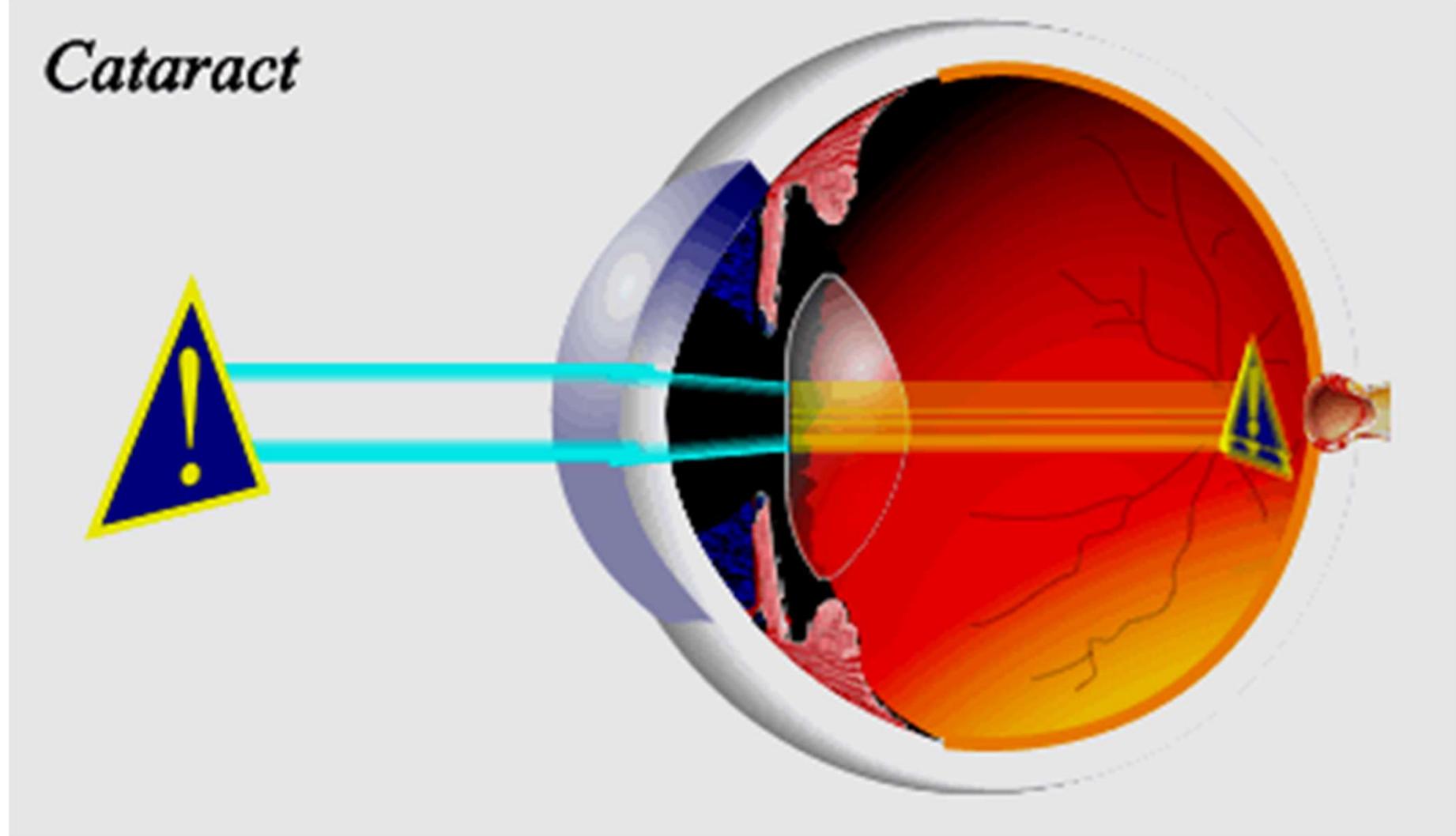


Кожные изменения

- Кожная инфекция
- Стероидные угря
- Грубые рубцы



Cataract



Задняя суб capsульная катаракта

Развитие гормонозависимости

- обострение заболевания на фоне отмены ГК
- синдром отмены:
 - миалгии, артралгии
 - мышечная дрожь
 - тошнота, рвота
 - депрессия
 - лихорадка

Цитотоксические препараты

- Показания: высокоактивный нефрит, поражение ЦНС, резистентность к ГК, необходимость усиления иммуносупрессивной терапии, поддержание более стойкой ремиссии.

- **ЦИКЛОФОСФАМИД (ЦФ)**
в дозе 1,0-2,5 мг/кг в сут., 0,5 г/м² поверхности тела
в/в капельно 1 раз в мес. в течение 6 мес.
- **АЗАТИОПРИН**
1,0-3,0 мг/кг в сут. при количестве лейкоцитов не < 4,5-5*10⁹/л не менее 2х лет
- **ЦИКЛОСПОРИН А**
2,0-2,5 мг/кг в сут. per os
- Препараты **МИКОФЕНОЛОВОЙ К-ТЫ**
450 мг/м² * 2 раза в сутки
- **МИКОФЕНОЛАКТА МОФЕТИЛ**
600 мг/м² * 2 раза в сутки

Метотрексат (МТ)

при нетяжелых непочечных вариантах
СКВ, для снижения дозы ГК

дозы: 7,5-10,0 мг/м²

1 раз в неделю в течение 6 мес. и более
+ фолиевая кислота

Плазмоферез (ПФ)

Проводится в составе «синхронной
терапии» + пульс-терапия МП и ЦФ

Иммуноглобулины для внутривенного введения в лечении ДЗСТ

- ИмБИО, пентаглобин, интраглобин, биавен при неренальной патологии**

Дозы: 0,8 – 2 г/кг. Вводится в 2-3 приема в течение 2-3 последовательных дней или через день.

Побочные эффекты: озноб, головная боль, тошнота, повышение температуры тела, аллергические реакции

для профилактики оппортунистической инфекции достаточно 0,4-0,5 г/кг

Биологические агенты (АТ к CD20 В-лимфоцитов-ретикулоцитов)

Показания-тяжелое течение (поражение ЦНС, нефрит, пневмонит).

375 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю №.4

Курсы при необходимости повторяют каждые 24 недели (полгода).

Показания и дозы генно-инженерных
биологических агентов такие же, как при ЮРА.

Препараты, оказывающие влияние на микроциркуляцию

- **ПЕНТОКСИФИЛЛИН** – ингибитор ксантиновой фосфодиэстеразы, улучшает доставку O_2 тканям
в/в капельно 20 мл на год жизни в сутки в 2 приема № 12 – 14 дней, затем per os 6-12 мес.
- **ДИПИРИДАМОЛ** (курантил) – влияет на агрегацию тромбоцитов 5 мг/кг в сут. в 2-3 приема не менее 12 мес.

Препараты простогландинов – аналог простогландина Е1
АЛПРОСТАДИЛ 6 нг/кг в час через инфузомат в течение
22 часов – 14 дней

АКТОВЕГИН – для стабилизации клеточных мембран при
ишемии, антигипоксическое действие
10-20 мл/сут. 14-15 дней

Низкомолекулярные гепарины – **Фраксипарин, Клексан,**
Фрагмин.

Прямые антикоагулянты – **Гепарин.** Назначают в суточной
дозе 150 – 300 Ед/кг, в 3-4 приема. Курс 4-8 недель.

Антикоагулянты непрямого действия – **Варфарин.**

Гипотензивные, диуретики, антибиотики, ЛС против
остеопороза.

Благодарю за внимание!