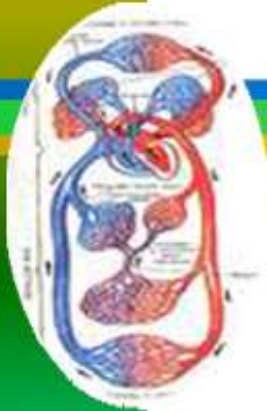


# **РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДИФфузные БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Профессор  
Ледяев Михаил Яковлевич

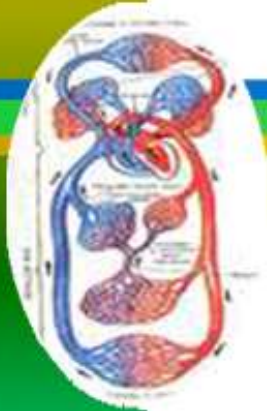




# Острая ревматическая лихорадка

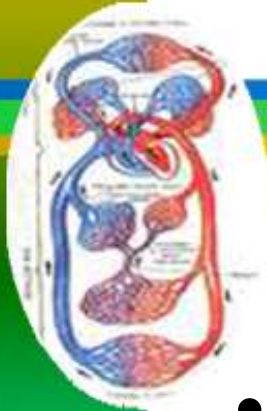
## Определение:

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



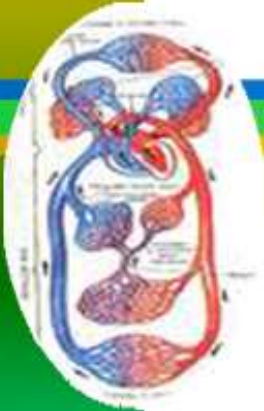
## Острая ревматическая лихорадка

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



## **Острая ревматическая лихорадка**

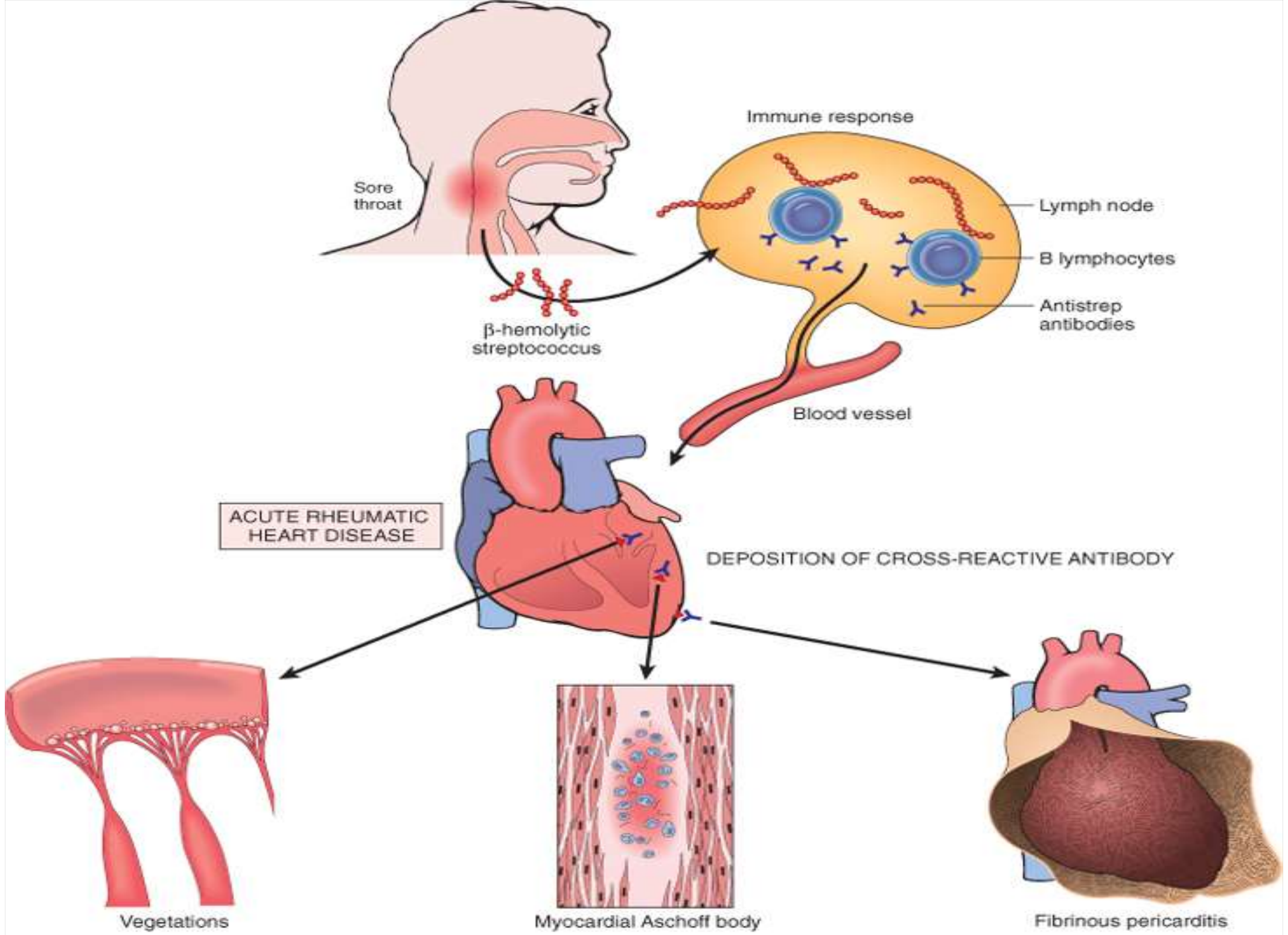
- Пик заболеваемости ревматизмом у детей 5-15 лет
- Заболевание часто возникает после перенесенного стрептококкового тонзиллита (бета-гемолитический стрептококк группы А)

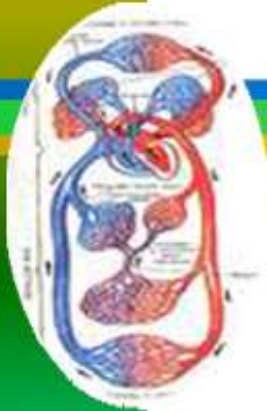


## Теории патогенеза

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

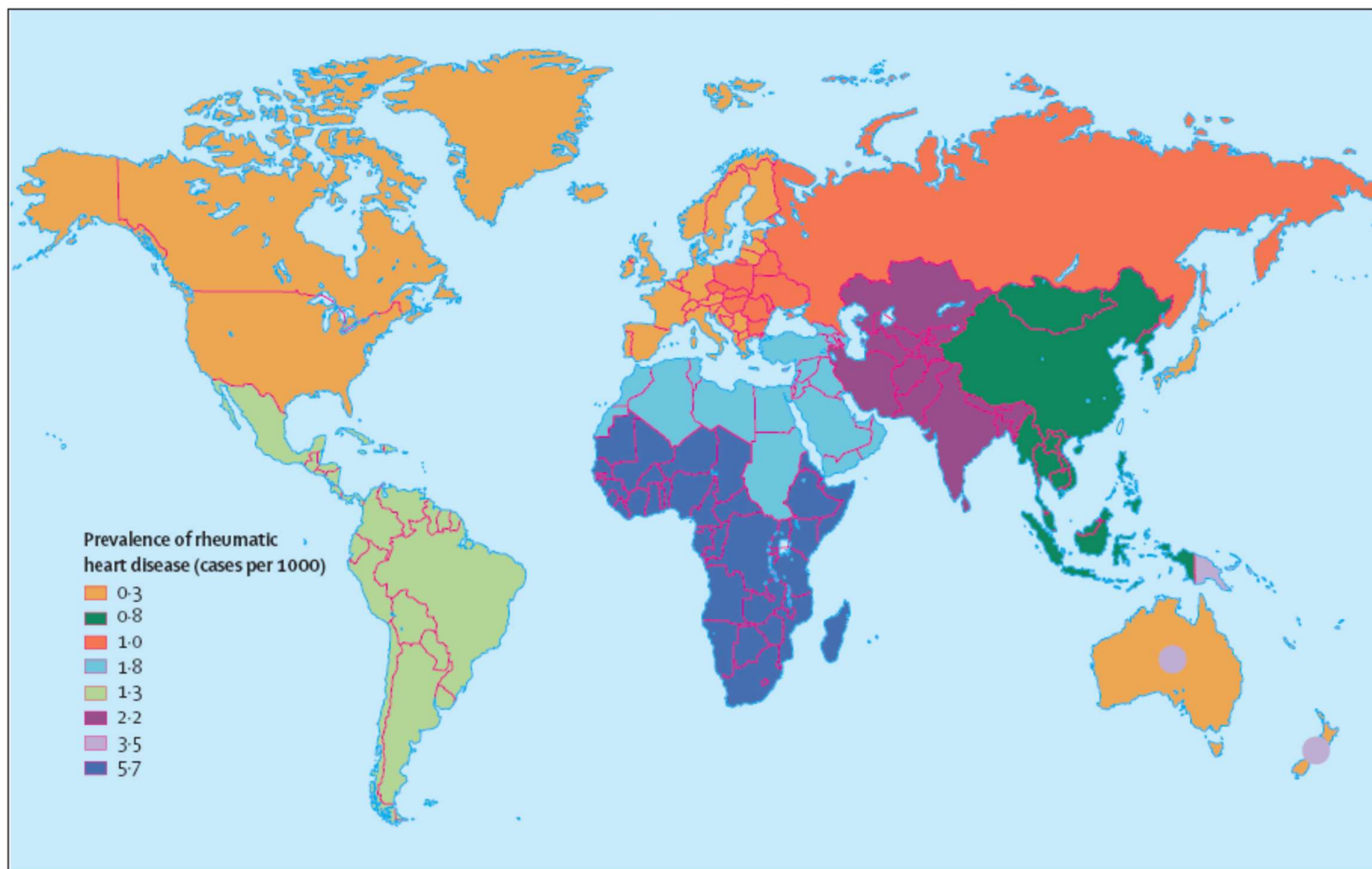






## **Ревматизм**

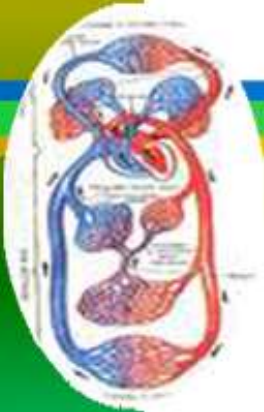
- **3-6% населения восприимчиво**
- **Чаще встречается у лиц женского пола**
- **Возможна семейная  
предрасположенность**
- **Есть специфические генетические  
маркеры**
- **Нет расового различия**



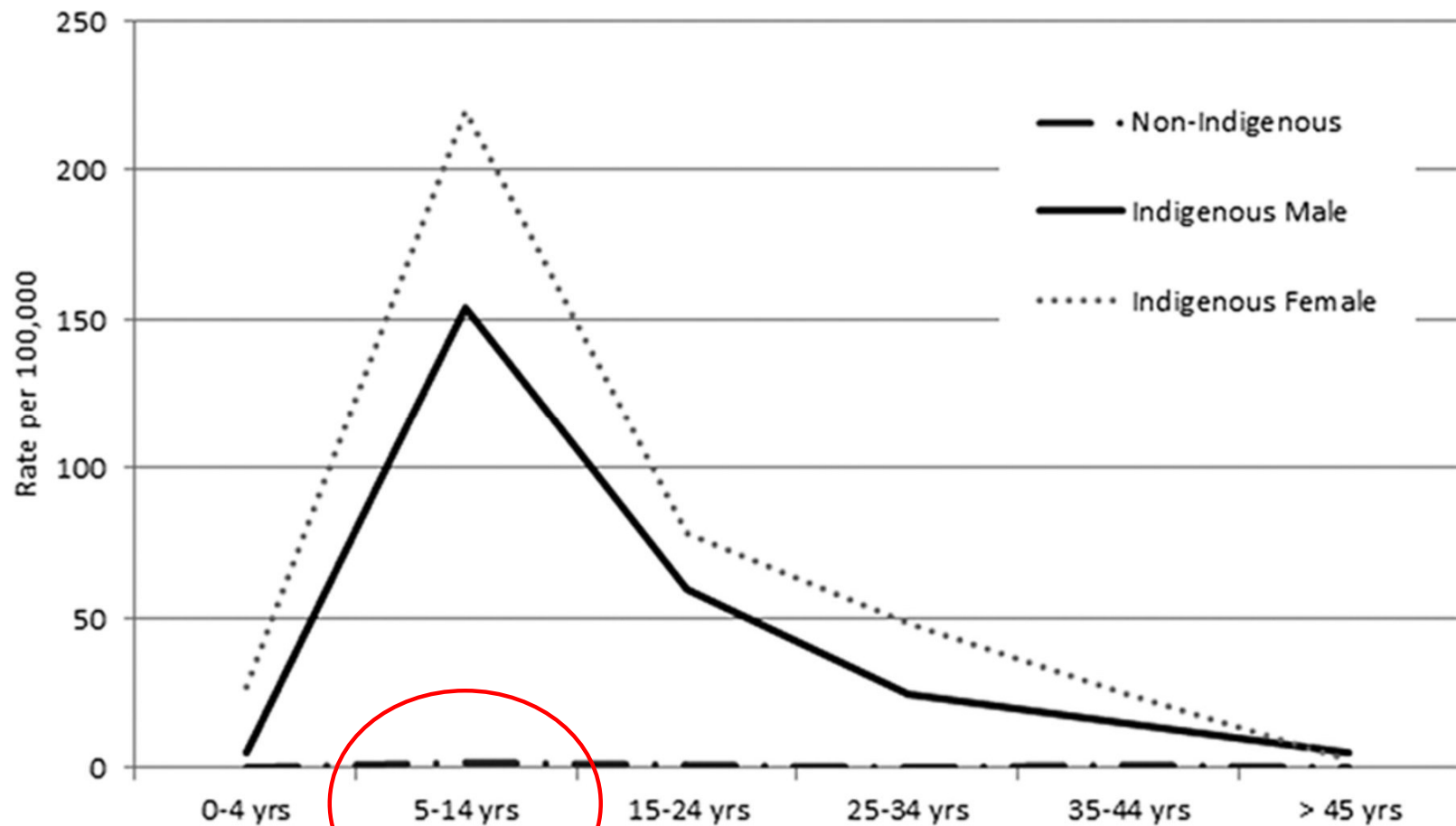
**Figure 1: Prevalence of rheumatic heart disease in children aged 5–14 years**

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



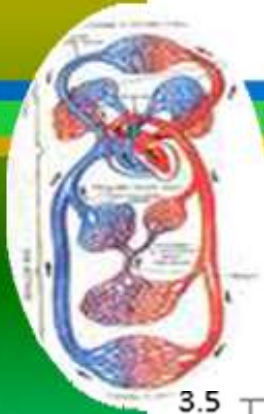


## Частота первого эпизода ревматизма (1997-2010гг)

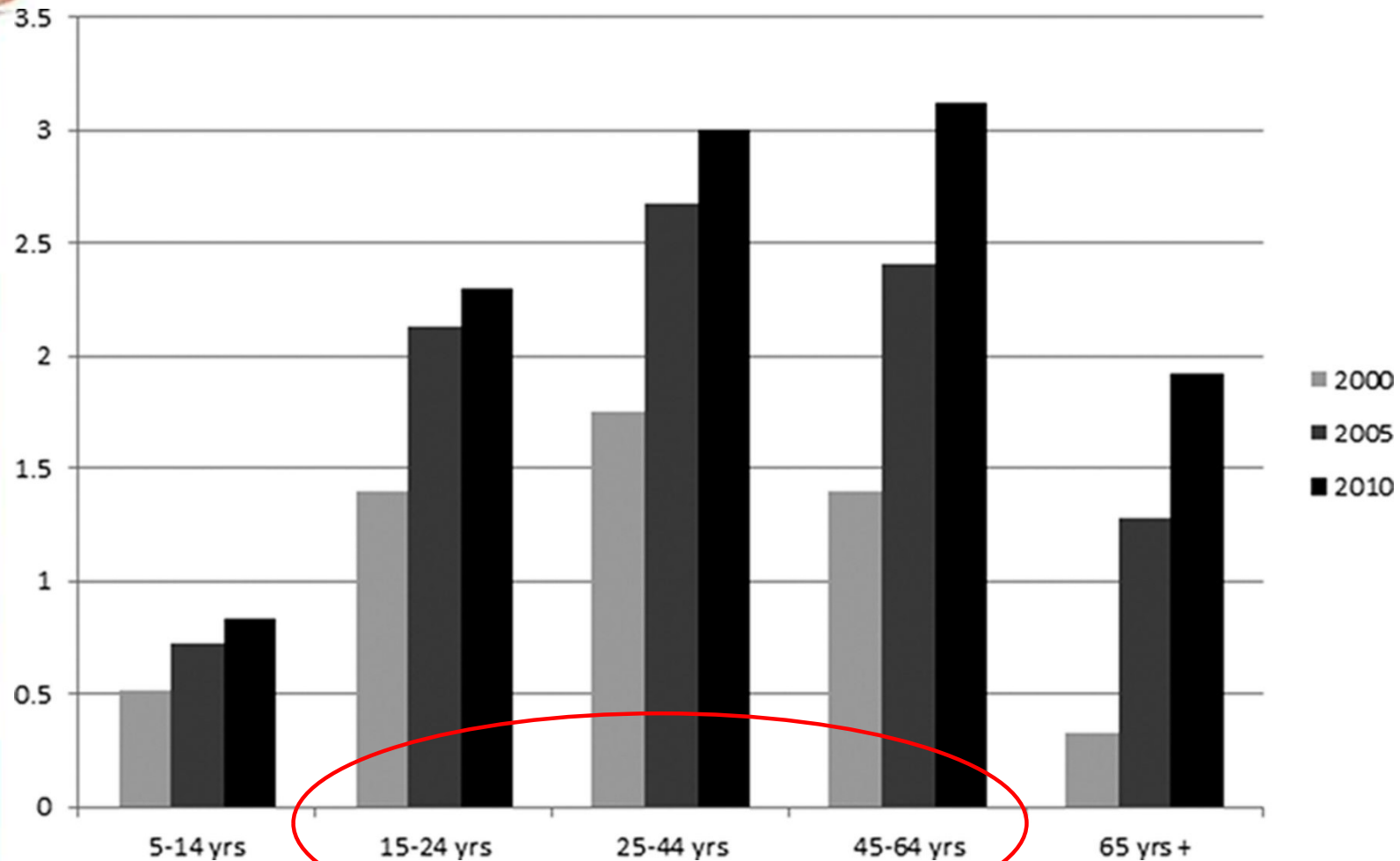


Joanna G. Lawrence et al. Circulation. 2013;128:492-501





## 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**

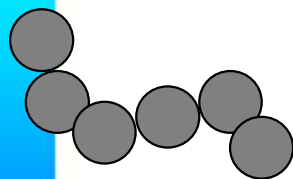
- Клинические
  1. лихорадка
  2. артралгии
  3. «ревматический»  
анамнез
- Лабораторные
  4. СОЭ, СРБ, лейкоцитоз
  5. Удлинение Р-Р на ЭКГ  
(AV-блокада I ст.)



## Большие критерии



Ангина



Стрептококк гр.А



Иммунный ответ

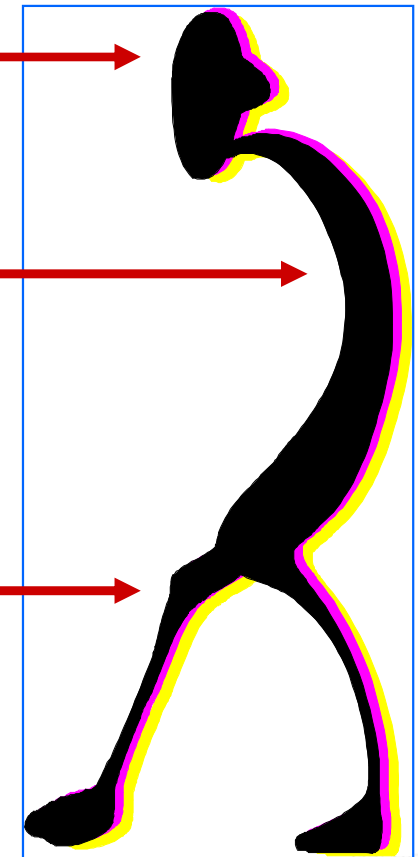
Хорея

Кардит

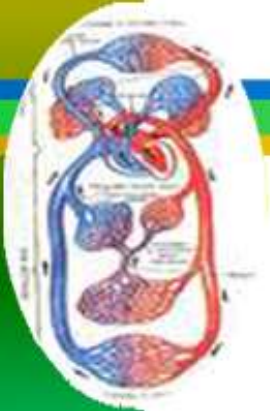
Артрит

Ревматические  
узелки

Кольцевидная  
эритема







# 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

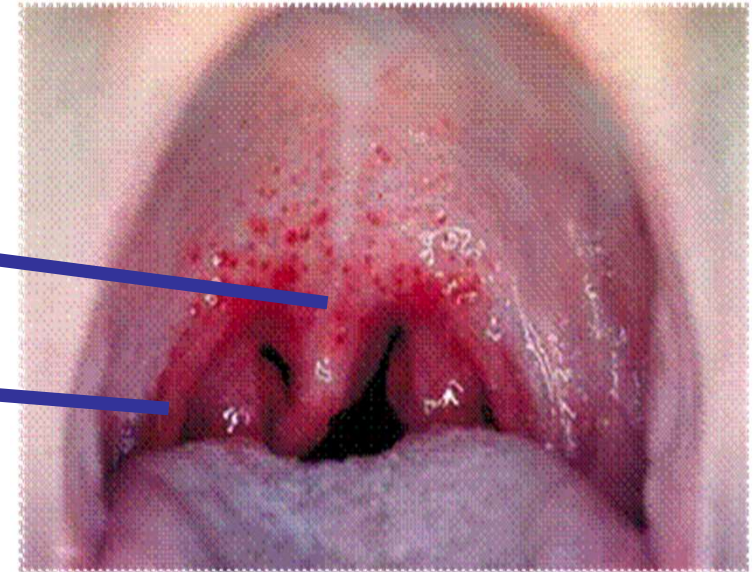
- Отекший, гиперемированный язычок
- Петехии на мягком нёбе
- Мягкие, увеличенные передние шейные л/узлы
- Эритема и отечность в зеве

# Дебют ревматизма - АНГИНА



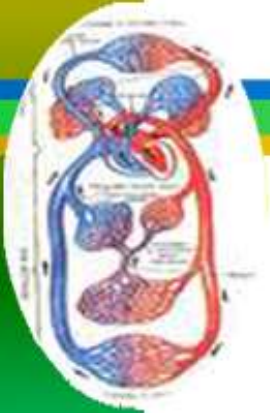
Покраснение и  
отек горла и  
миндалин

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



Боль в горле  
Лихорадка  
Гиперемия зева  
Белые включения  
Увеличение  
шейных  
лимфоузлов





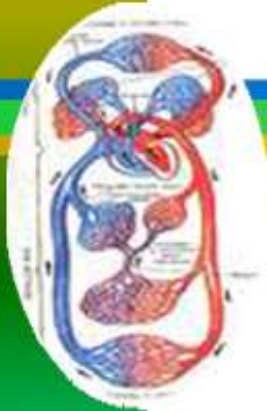
# Большие критерии





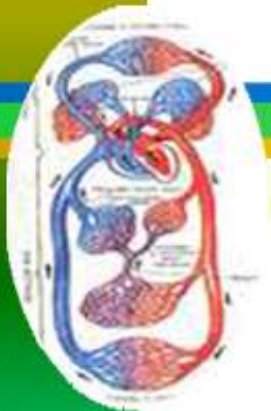
# Полиартрит мигрирующий

- 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

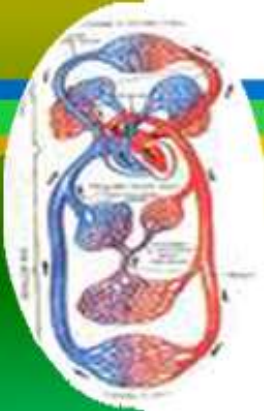


## Может ли быть моноартрит?

Асептический моноартрит может быть одним из основных проявлений ревматизма

Моноартрит часто ассоциируется с кардитом

Стерильный пунктат до начала лечения, подтверждает ревматизм



## Моноартрит

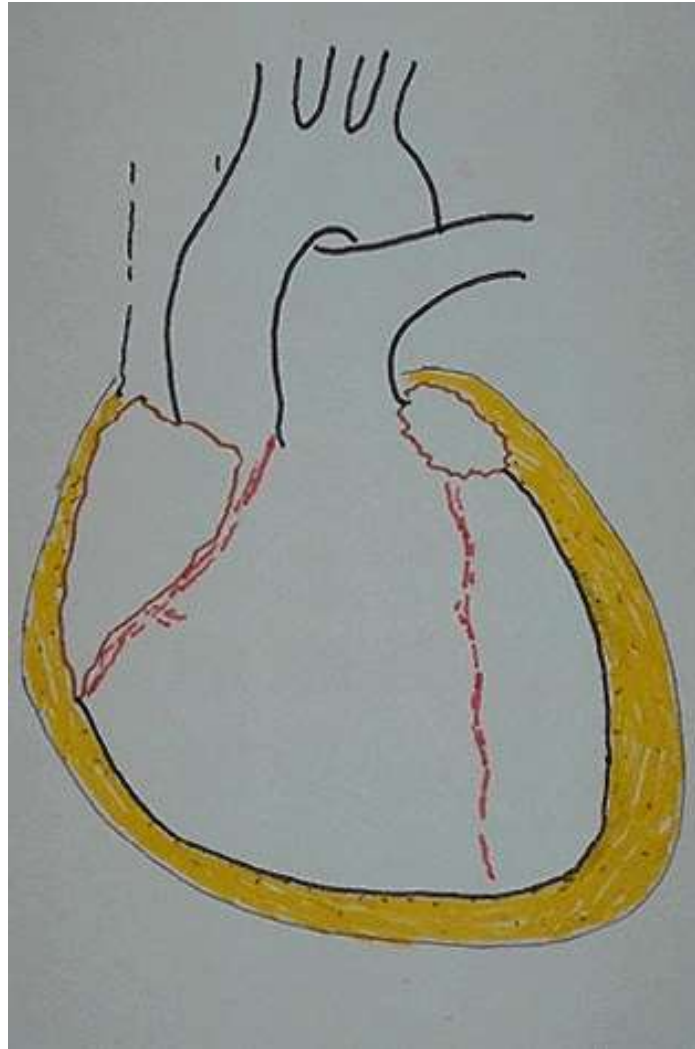
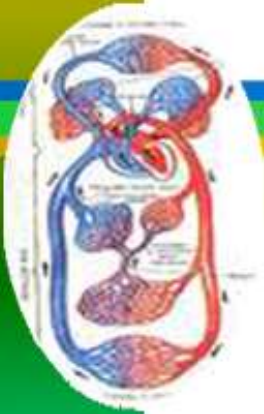
- Моноартрит присутствует в 17%
- Поражаются крупные суставы (коленные, голеностопные, локтевые)
- Боль, ограничение движений
- Длительность от 2 дней до 3 недель
- Быстрый ответ на НПС – подтверждает диагноз



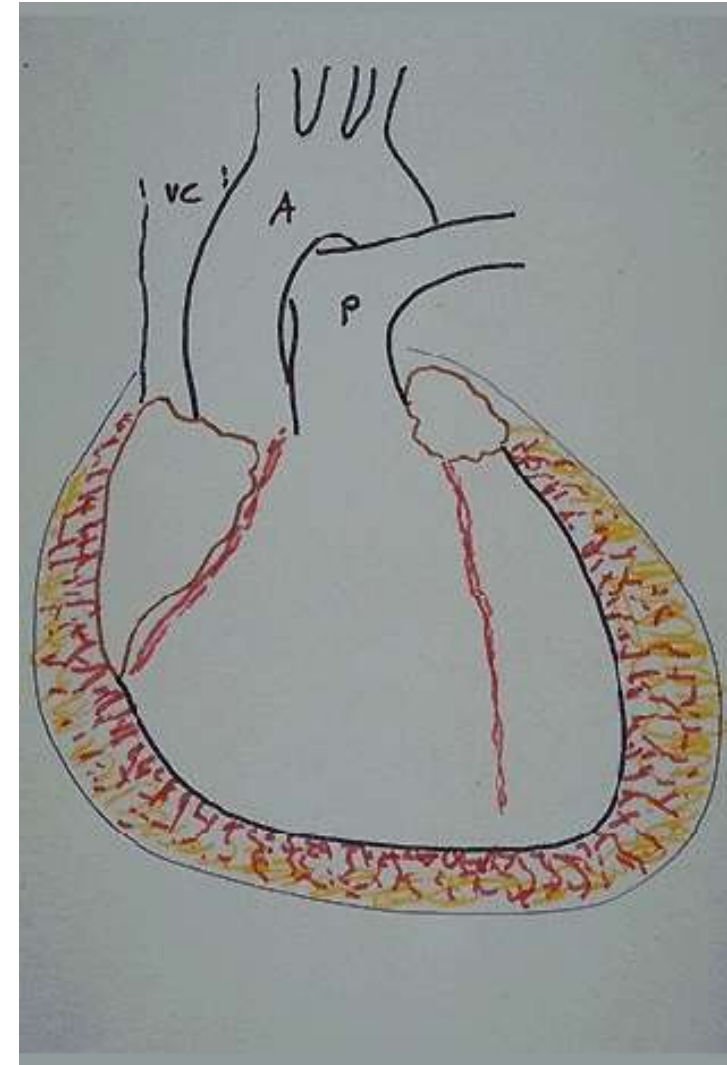


## Кардит

- 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**

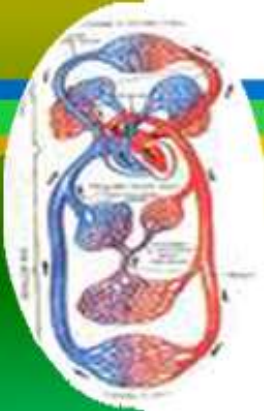


**Фибринозный перикардит**



## 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

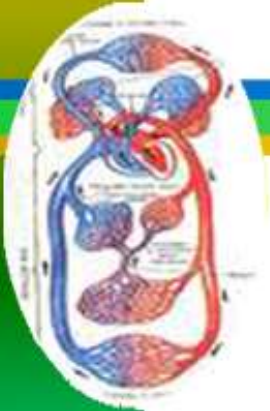




## Диагностика кардита

- **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!



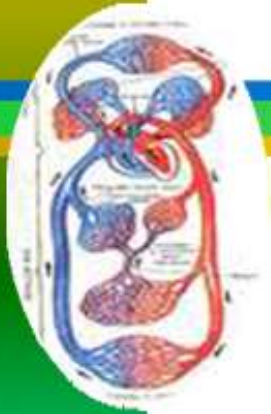
## **Хорея**

- 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»**

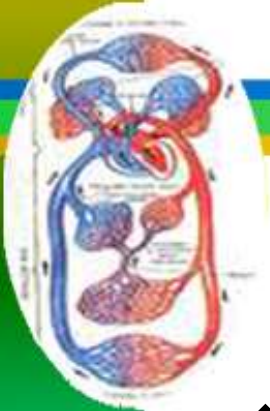




# Хорея







## Хорея

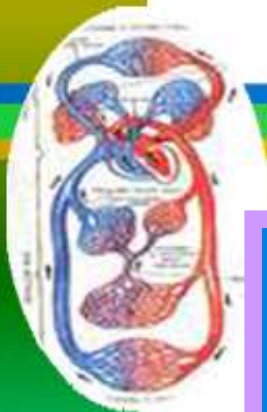
- ❖ Диагноз устанавливается клинически и подтверждается высоким титром а/стрепт. антител
- ❖ При длительном латентном периоде, уровень а/стрепт. Антител может быть нормальным
- ❖ Кардит субклинический в 30%
- ❖ Несмотря выраженные неврологические проявления, наступает полное выздоровление без последствий



## 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**



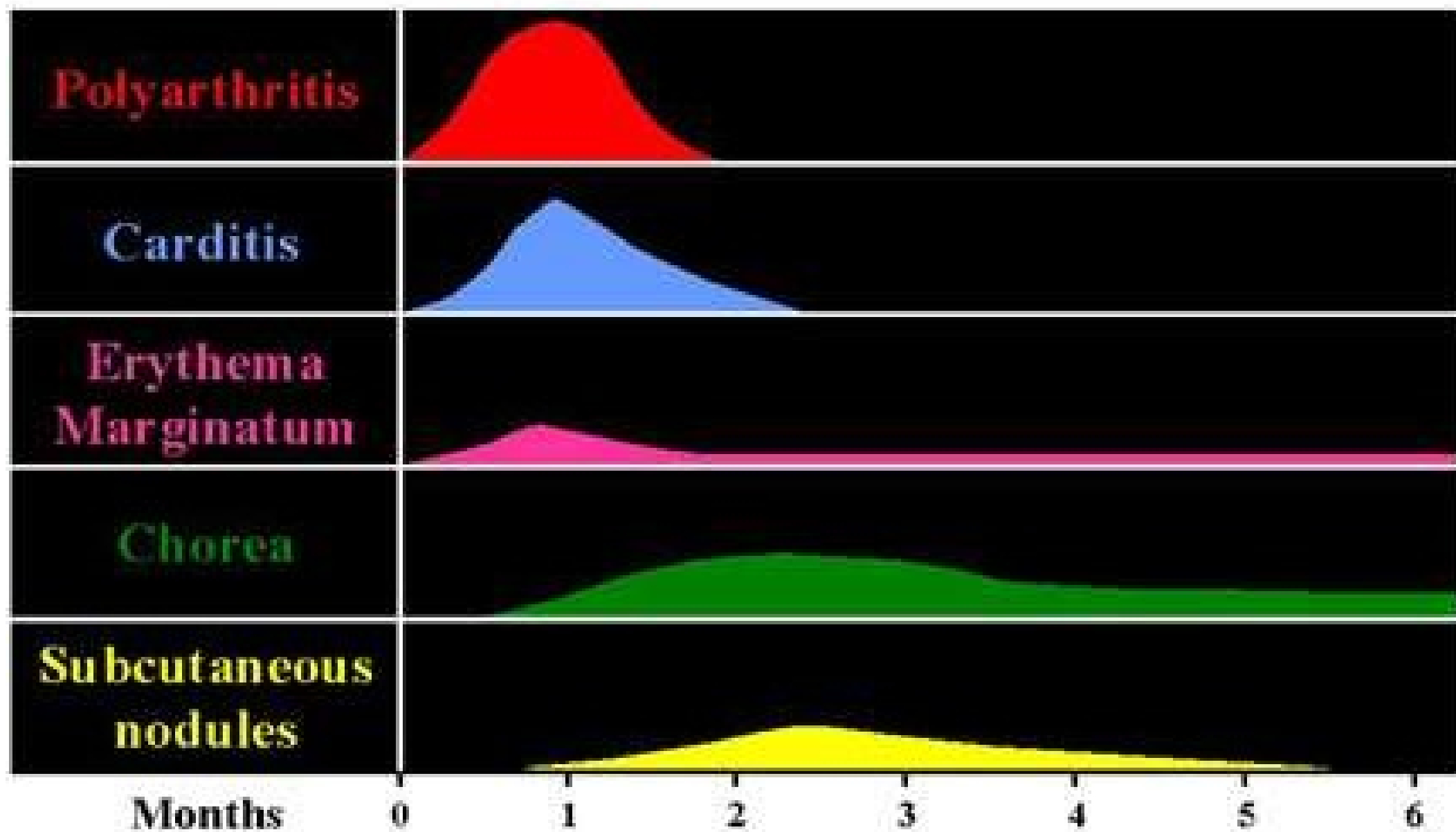
## Ревматические узелки

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.

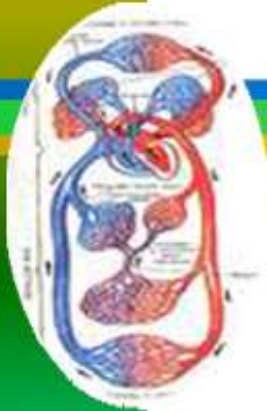
# Клинические проявления ревматизма





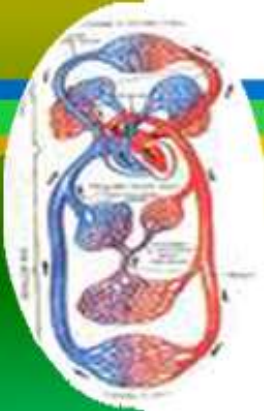
# Диагноз

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



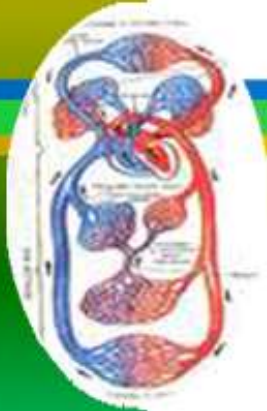
## СОЭ и СРБ

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



# ЭКГ

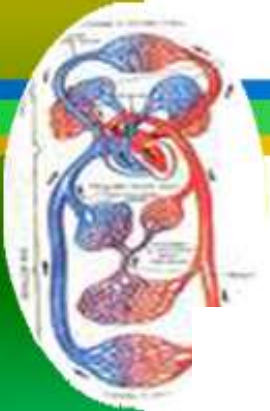
- ЭКГ всегда при подозрении на ревматизм!
- Оценка интервала PR (PQ)
- В норме до 0,16 сек. От 3 до 12 лет
- При наличии блокады:
  - Повторить ЭКГ через 1-2 мес.
- Если PR интервал нормализуется, это подтверждает диагноз



## 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**

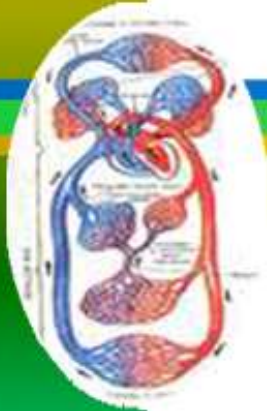
**СКВ**

**Болезнь Lyme (Borrelia burgdorferi)**

**Гонококковая инфекция (N.gnorrhoeae)**







# Дифференциальный диагноз

## **Кардит**

**Вирусный миокардит**

**Вирусный перикардит**

**Инфекционный эндокардит**

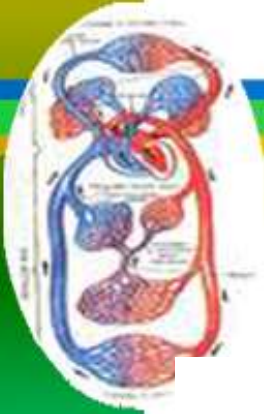
**Болезнь Kawasaki**

**ВПС**

**ПМК**

**Функциональный шум**





# Дифференциальный диагноз

**Хорея**

**Хорея Huntington**

**Болезнь Вильсона-Коновалова**

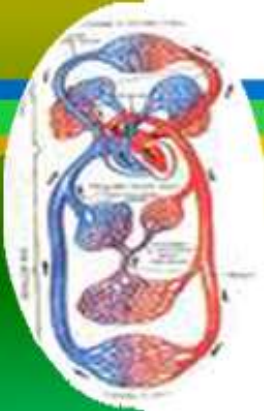
**СКВ**

**ДЦП**

**Тики (невроз навязчивых движений)**

**Гиперактивность**



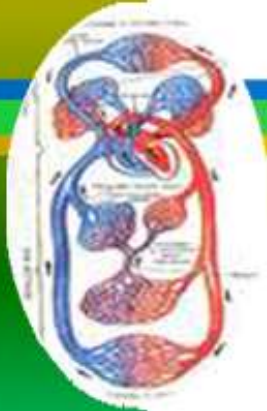


## Лечение

❖ Постельный режим

❖ Антибиотики

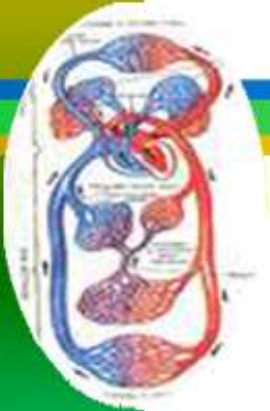
- 10 дней пенициллин per os или однократно benzathine penicillin (бициллин)
- После этого - вторичная а/б профилактика



## Лечение

### ❖ Противовоспалительная терапия

➤ НПВС, глюкокортикостероиды

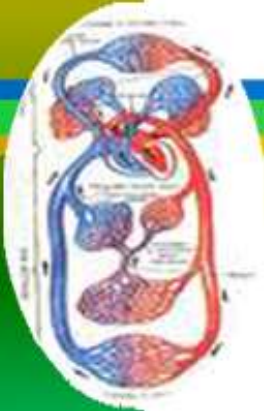


## Лечение

### ❖ Пациенты с кардитом и СН:

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





## Лечение

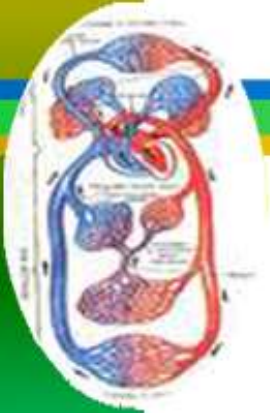
- ❖ Поддерживающая терапия при СН:
- ❖ Дигоксин, ограничение жидкости и соли, диуретики, оксигенотерапия
- ❖ NB! Токсичность дигоксина повышается при миокардите!
- ❖ Каковы эффекты сердечных гликозидов?



## Лечение

### Хорея Сиденгама

- ❖ Возникает вне острой фазы
- ❖ НТВС 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

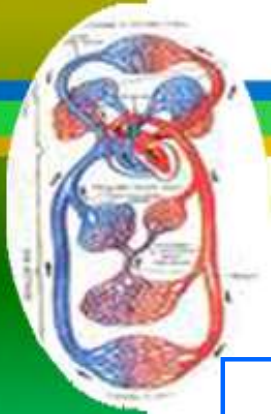


# Эрадикация стрептококка

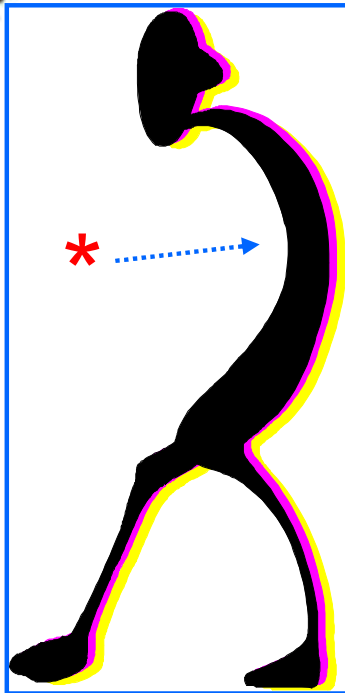
Antibiotic	Administration	Dose
Benzathine benzyl penicillin	Single IM injection	1.2 MU > 30kg 600 000 U < 30 kg
Phenoxymethyl penicillin (Pen VK)	PO for 10 days	250-500mg qds for 10 days 125mg qds X 10 if <30 kg
Erythromycin ethylsuccinate	PO for 10 days	Use same dose as above.

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

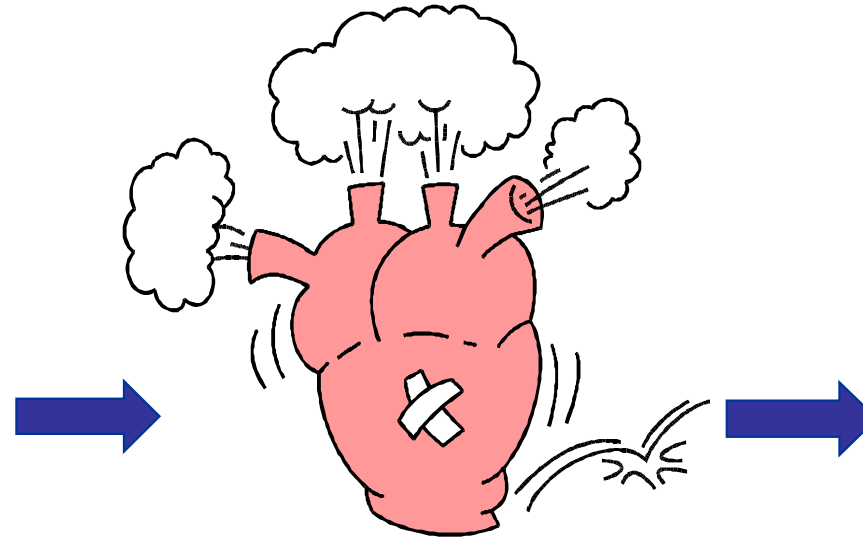




## Исходы ревматизма



**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. Глюкокортикостероиды 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 приходится 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 (люпус-хейлит), 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 цилиндрурией, 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  $\nu_2$ -гликопротеину-I
- АТ к волметину и АЦЦП
- волчаночный антикоагулянт у 72%
- диспротеинемия за счет повышения  
 $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  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 компонента 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 артралгия 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 кортикостероиды. 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 дискоидная 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 кортикостероидов, 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 кортикостероидов.
- Показано раннее лечение гиперлипидемии для снижения сердечно-сосудистых осложнений.

# ОСЛОЖНЕНИЯ СКВ

- Долгосрочные осложнения включают аваскулярный некроз костей из-за использования кортикостероидов, инфекции и инфаркт миокарда.
- У взрослых пациентов с СКВ быстро развивается атеросклероз не только из-за использования кортикостероидов, 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 Готтрона**) 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 развиваться симптом Рейно, гепатомегалия и спленомегалия.



# 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 Гаттрона), 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  $\gamma$  – глобулинов, гиперкреатинурия.

12. Иммунограмма: 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 кортикостероидов.
- Первоначально используется пульсовая терапия внутривенным метилпреднизолоном, а затем в течение нескольких месяцев — постепенно уменьшающиеся дозы перорального преднизона.
- Раннее назначение метотрексата значительно снижает длительность использования кортикостероидов 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 **кальциноза**. Дистрофические кальцинаты откладываются в коже и мягких тканях на любых участках тела: кальциноз может быть ограниченным или распространенным (**универсальный кальциноз**). Хотя предсказать развитие кальциноза 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 инсулинорезистентностью, которая прогрессирует до диабета 2-го типа. Контроль инсулинорезистентности 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:
  - монофазное, 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.

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

# Диагностические критерии узелкового периартериита (УП)

## Основные

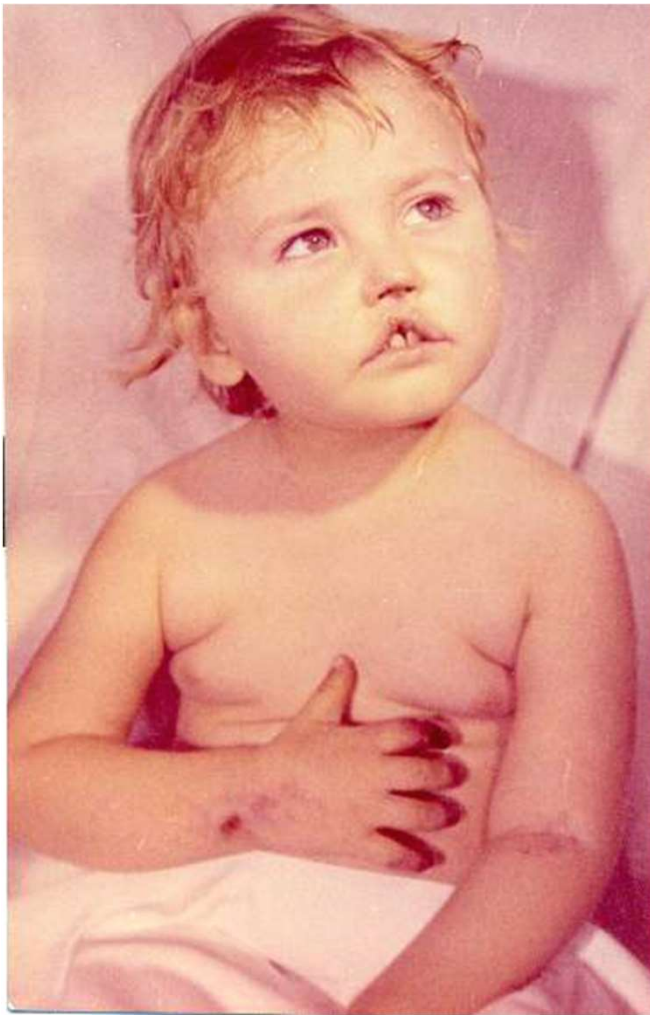
- 1.Высокая, неправильная температура тела.
- 2.Изнуряющие мышечные боли.
- 3.Подкожные или внутрикожные узелки.
- 4.Изменения на коже в виде древовидного ливедо.
- 5.Острая сухая гангрена пальцев.
- 6.Некрозы кожи и слизистых оболочек.
- 7.Асимметричный полиневрит.

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 полиартериит – системный васкулит с поражением мелких и средних артерий**

**Ювенильный полиартериит, тромбангитический синдром**







# ***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  $>1000$ мг/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 субкапсулярная катаракта
- Развитие гормонорезистентности и гормонозависимости

# Низкорослость

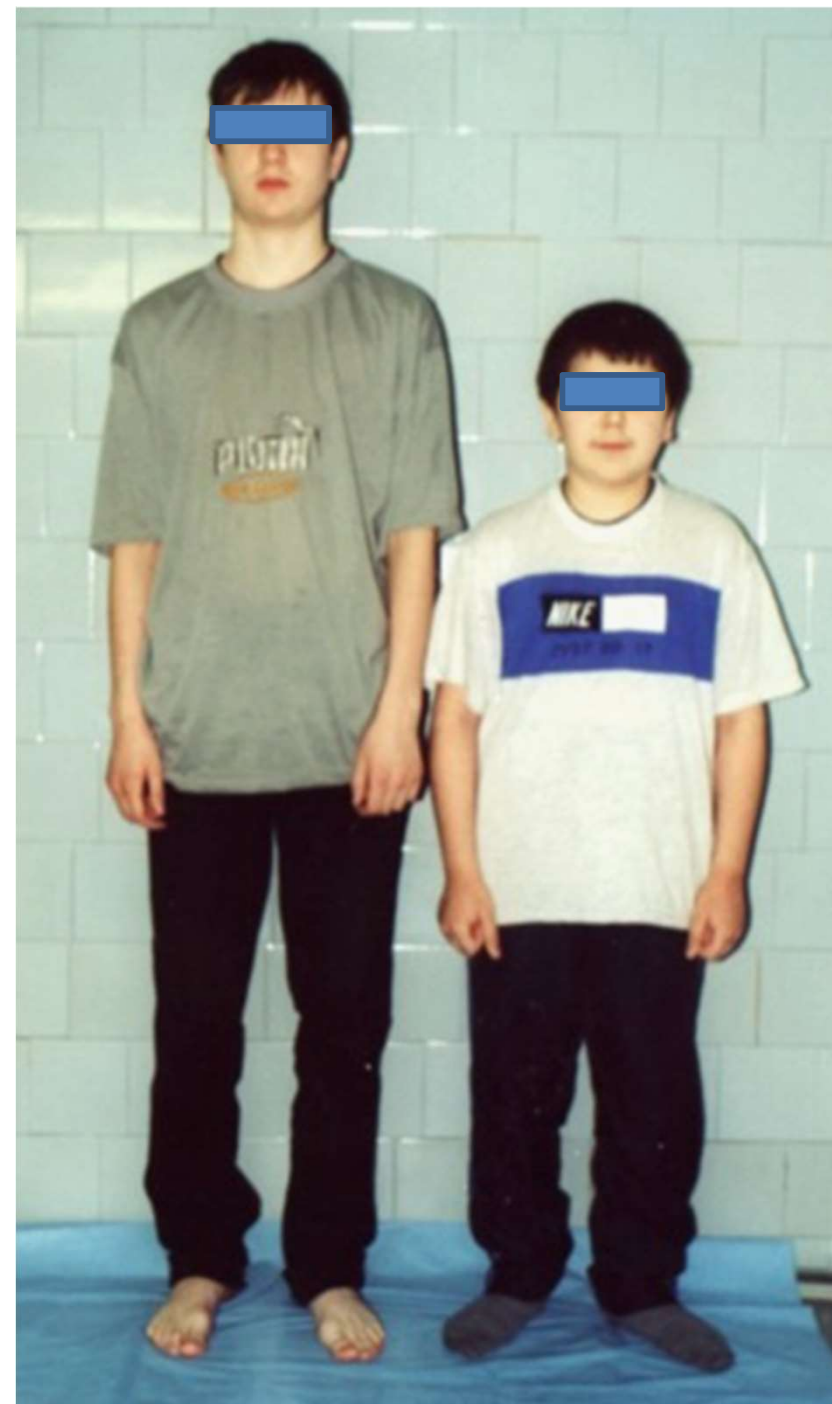
Пациент П. (справа)

- 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)



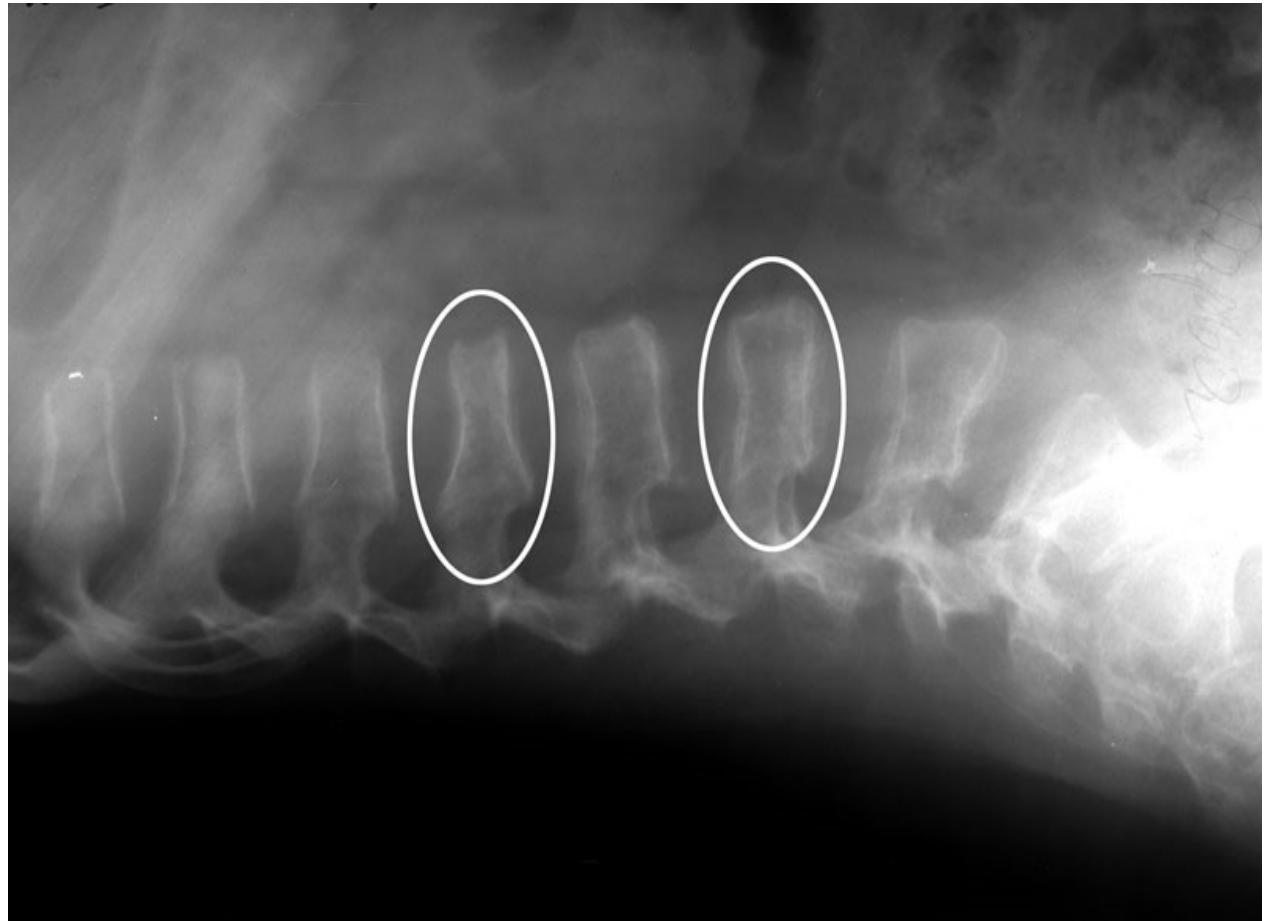
# Диспропорциональное физическое развитие

Девочка 10 лет



# Остеопороз

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



# Ожирение

Имеет характерные черты:

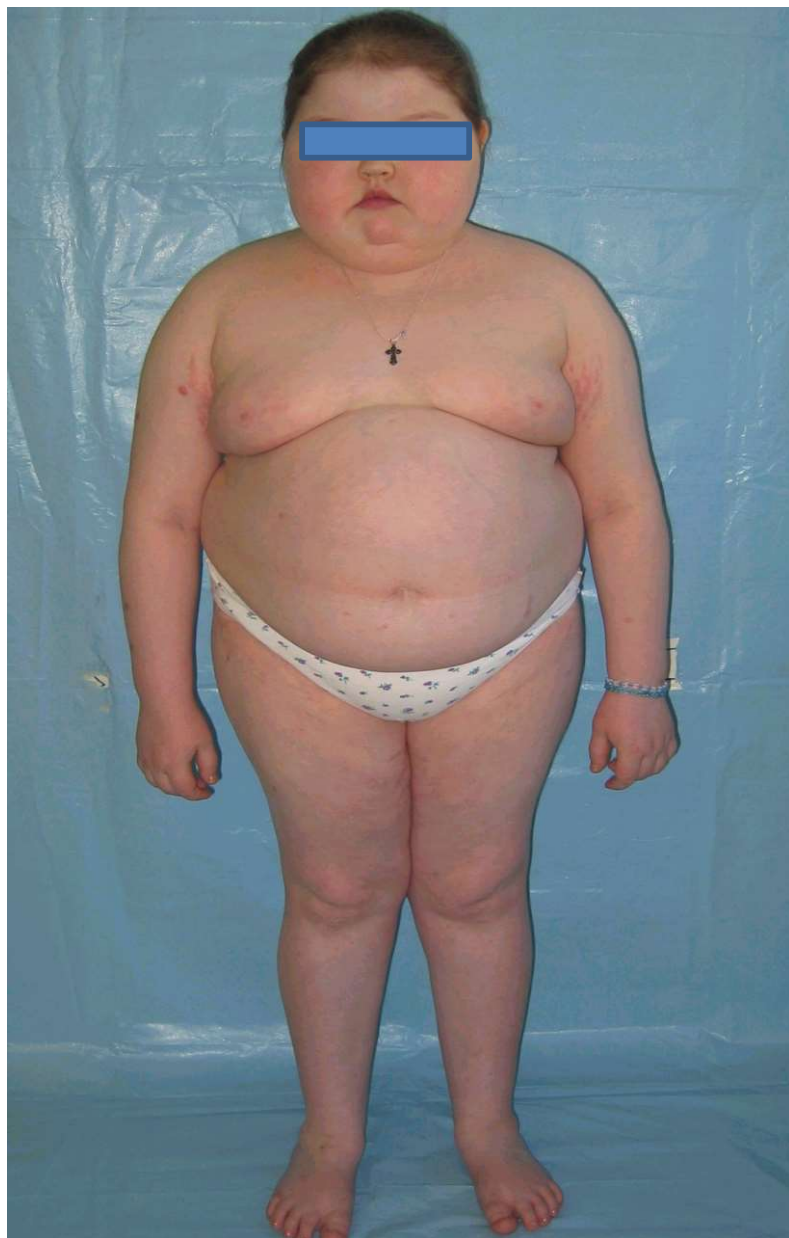
- лунообразное лицо
- отложение жира на шее, груди, животе
- стероидный «горб»
- атрофия мышц рук и ног

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



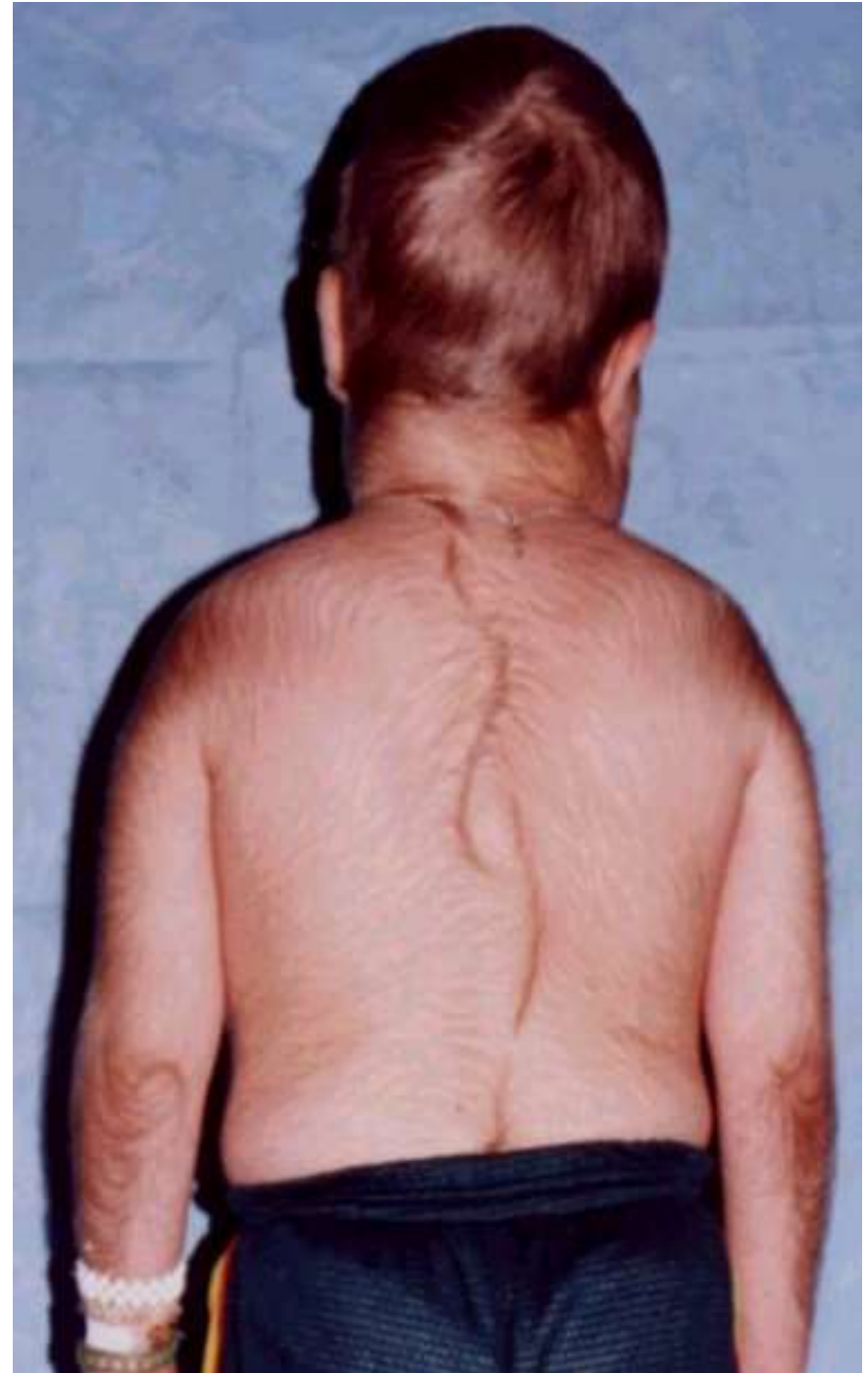


# Ожирение



**Кожные изменения**

**гипертрихоз**





**Кожные изменения**

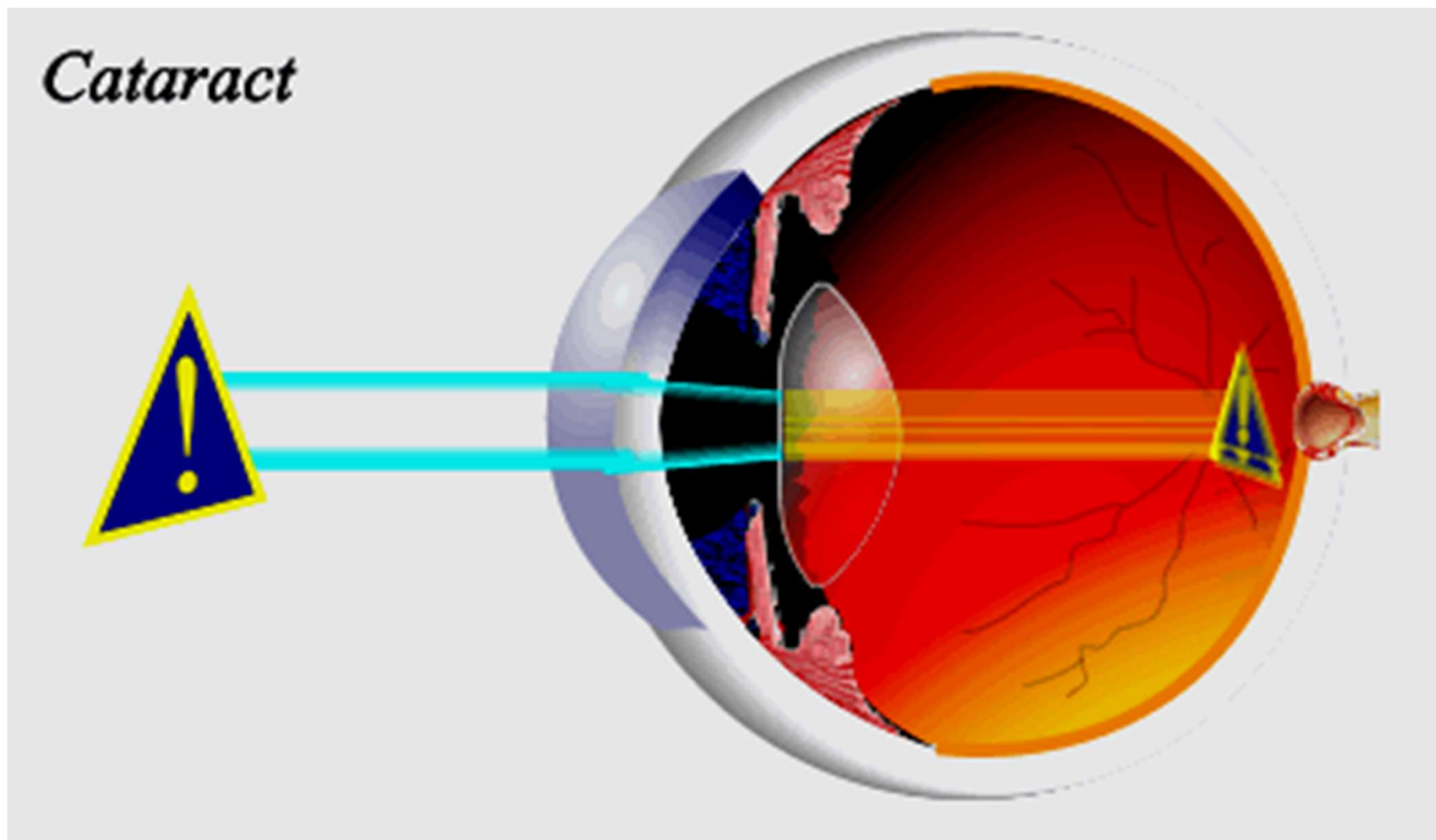
**стрии**



# Кожные изменения

- Кожная инфекция
- Стероидные угри
- Грубые рубцы





**Задняя субкапсульная 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/м<sup>2</sup> 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\*10<sup>9</sup>/л не менее 2х лет
- **ЦИКЛОСПОРИН А**  
2,0-2,5 мг/кг в сут. per os
- Препараты **МИКОФЕНОЛОВОЙ К-ТЫ**  
450 мг/м<sup>2</sup> \* 2 раза в сутки
- **МИКОФЕНОЛАКТА МОФЕТИЛ**  
600 мг/м<sup>2</sup> \* 2 раза в сутки

# Метотрексат (МТ)

при нетяжелых непочечных вариантах  
СКВ, для снижения дозы ГК

дозы: 7,5-10,0 мг/м<sup>2</sup>

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

## Плазмаферез (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/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в неделю N.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 N.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 простагландинов – аналог простагландина E1

**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!**