

УДК 615.036.8-002-053.2

В.М. Дудник, О.В. Булашенко, Ю.В. Вижга

Сучасні аспекти етіології та патогенезу вторинної міопатії у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом. Огляд літератури

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):118-121;doi 10.15574/PP.2016.65.118

У роботі наведено узагальнені сучасні відомості про частоту та поширеність вторинної міопатії серед пацієнтів із ревматологічною патологією, зокрема, ювенільним ревматоїдним артритом. Проаналізовано етіопатогенетичні аспекти процесів, узагальнені пускові механізми формування м'язового пошкодження, а також шляхи його розвитку. Наведено переконливі дані на користь полівалентного впливу запальної активності, преморбідної неповноцінності м'язових структур у формуванні вторинної міопатії.

Ключові слова: вторинна міопатія, ювенільний ревматоїдний артрит.

Синдром вторинної міопатії (ВМ) є дуже поширеною патологією в загальній лікарській практиці зі значною тенденцією до зростання. Він становить 30–60% усіх хронічних больових синдромів та супроводжує більшість ревматологічної патології. За сучасними даними, рівень поширеності ВМ складає 2–4% у загальній популяції, 5–10% — у практиці лікаря загальної практики — сімейного лікаря та понад 25% — у ревматологічній патології. Найбільш поширеною ревматологічною патологією дитячого віку залишається ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА). Його частота різнилась по регіонах світу, а поширеність у популяції коливається у межах від 3,5 до 86,5 випадку на 100 тис. дитячого населення. За статистичними даними, в Україні налічується понад 3000 дітей, хворих на ЮРА (0,4 на 1000 дитячого населення). Захворюваність на ЮРА становить від 2 до 16 осіб на 10 тис. дитячого населення у віці до 16 років. Ювенільний ревматоїдний артрит може розпочинатись і в ранньому дитячому віці, однак особливо критичні показники поширеності спостерігаються в підлітковому періоді. Це підтверджує зростання частоти захворюваності на ЮРА в даному віковому періоді порівняно з дітьми віком до 12 років. Ювенільний ревматоїдний артрит посідає третє місце в структурі інвалідності молодих осіб працездатного віку. Близько 30–50% хворих втрачають працездатність після трьох-п'яти років хвороби. Незважаючи на активну терапію, до 25 років життя у 30% пацієнтів, які захворіли на ЮРА в ранньому віці, активність процесу зберігається. У 48% пацієнтів тяжка інвалідність розвивається протягом перших 10 років після початку захворювання [4,6].

У репрезентативних клінічних дослідженнях частота ВМ при ЮРА в дорослих у США становить 53%, у Данії — у 36,8% чоловіків і 64,7% жінок. У США до 1/3 усіх звернень до ревматолога пов'язані з проявами ВМ різної інтенсивності. За даними клінічного дослідження, проведеного в Нідерландах, поширеність ВМ дорівнює 157 на 100 тис. населення, серед яких 87% жінок [2, 9, 11].

Епідеміологічні дослідження свідчать, що серед пацієнтів із ВМ переважають жінки (до 90%) віком 17–45 років, що обумовлено підвищеною частотою виявлення активних міофасціальних точок із віком. Водночас, встановлено, що міофасціальні точки являються основним джерелом болю в скелетній мускулатурі в дітей. За сучасними даними, поширеність ВМ у дітей становить до 67% усіх звернень до дитячого ревматолога. За даними окремих досліджень, 75 пацієнтів при огляді педіатром скаржаться на м'язовий біль; спостерігається тенденція до зростання кількості звернень дітей з ознаками ВМ. Вважається, що 45% пацієнтів дитячого ревматолога мають клінічні прояви ВМ, яка являється спільною проблемою

педіатрів і ревматологів, у зв'язку з помилковою діагностикою інших захворювань та необґрунтованою терапією, що може носити не виправдано агресивний характер. Так, епідеміологічні дані свідчать про високу частоту ВМ у дітей з ревматологічною патологією, що прирівнюється до показників у дорослих [2, 5].

До сьогодні питання етіології та патогенезу ВМ не розкриті в повному обсязі. Існує дві актуальні теорії патогенезу ВМ при ревматологічній патології, зокрема ЮРА. Перша полягає в порушенні центральних механізмів сприйняття болю, якісної зміни ніццепції, центральної сенситизації; а друга — у первинному виникненні локального больового вогнища в м'язі з наступною генералізацією процесу. На сучасному етапі вивчення ВМ адекватною є інтеграція обох теорій в єдину ланку патогенезу, в контексті формування проявів патологічного процесу на формі основного захворювання, зокрема ЮРА. Вважається, що ВМ виникає унаслідок локального м'язового пошкодження, гострого чи хронічного перенапруження, стиснення чи охолодження м'язів, що призводить до перевантаження скорочувальних елементів, локального м'язового спазму з наступним вивільненням кальцію та розвитку гіпоксії. На цьому фоні виникають постійні скорочення уражених міофібрил, активація закінчень С-волокон і клінічний прояв процесу у вигляді больового синдрому. Вивільнення вазонейроактивних алогенних субстанцій (серотоніну, гістаміну, простагландинів тощо) підтримує розвиток больового синдрому, посилюючи локальний набряк, ішемію та гіпоксію, іонні порушення в міозитах і призводить до зниження вмісту АТФ. Травма, інтенсивні та тривалі фізичні навантаження, а найчастіше — запалення, призводять до активації та сенсibiliзації (ішемічної та запальної) м'язових і сухожильних ноцицепторів у зв'язку з підвищенням вмісту тканинного брадикініну та серотоніну, що й пояснює появу м'язового болю. Порушення функції м'язів можуть виникати на різних рівнях: при пошкодженні окремих м'язових елементів чи їх ділянок, на рівні нервово-м'язової передачі, на мембранному та субклітинному рівні, тобто на етапі змін клітинного ядра. Актуальними є останні дослідження на рівні клітинного ядра, особливо вивчення ролі транскрипційних факторів у патогенезі формування проявів ВМ, стимульованої тривалим запальним процесом. Транскрипційний ядерний фактор (NF)-κB представляє родину транскрипційних факторів, які відіграють ключову роль у патогенезі ЮРА, оскільки регулює велику кількість генів, що беруть участь у формуванні імунної та запальної реакції. Особливо актуальними є дослідження транскрипційного фактора NF-κB у розвитку запальної відповіді при ЮРА. Так, у випадку ЮРА фіброласти продукують інтерлейкін-6, що призводить до активації

p50 та p65 субодиниць NF- κ B, тоді як тромбін стимулює ендотеліоцити до синтезу ICAM-1 через активацію p65. Гетеродимери p50 та p65 виявляються втягненими в інтерлейкін-1 та TNF-залежну стимуляцію моноцитарних запальних генів. Попередні дослідження вказують на те, що в синовіальній тканині хворих на ЮРА кількість клітин, що експресують NF- κ B на межі хряща з паннусом, значно вища, ніж в інших ділянках. NF- κ B відіграє вагомую роль в остеокластогенезі та втраті кісткової тканини, індукованої запаленням [3, 5, 10, 12].

Зазвичай при патологічних станах у м'язовій системі слід зважати на порушення обміну речовин, передусім ферментної системи регенерації макроергів — АТФ та фосфокреатину, а також і на зміни самого скоротливого білкового субстрату вродженого чи набутого характеру. Так, найчастіше ВМ виникають унаслідок розвитку дистрофічно-склеротичних змін у міофібрилах м'язового волокна через тривалий вплив на м'яз патологічного процесу, зокрема запалення. Навіть гіпермобільність суглобів являється тригерним чинником для травмування м'яких тканин із формуванням класичної запальної відповіді та формуванням клінічних проявів ВМ. Практично будь-яке втягнення в патологічний процес внутрішніх органів може супроводжуватись появою ознак ВМ в якості больової іррадіації та захисного напруження скелетної мускулатури. При цьому міофасціальні точки активуються через вегетативні волокна, а активні міофасціальні точки, своєю чергою, можуть викликати порушення функції внутрішніх органів, формуючи при цьому порочне коло [12]. Така закономірність особливо актуальна в дітей із суглобово-вісцеральною формою ЮРА, в яких наростання явищ ураження внутрішніх органів спостерігається не на початку, а в динаміці захворювання. Водночас, прояви ВМ у вигляді болісних м'язових ущільнень являються симптомом рефлекторної відповіді на патологічні сигнали від хребта, суглобів, внутрішніх органів. Запропонована теорія «ворітного контролю», що пояснює механізм виникнення ВМ ефектом сумачії больових імпульсів різної інтенсивності від м'язових точок і уражених внутрішніх органів та суглобів на рівні задніх рогів спинного мозку, що призводить до виникнення чи посилення болю в обох ділянках [7, 8].

Активно проводиться пошук імунних порушень у дітей з проявами ВМ при ЮРА. Так, встановлено зниження функціональної активності Т-хелперів, -супресорів та -кіллерів при збільшенні їх кількості при ВМ у дітей з ЮРА. Доведено, що зміни складу ізоформ скоротливих та регуляторних білків м'язової тканини супроводжуються утворенням аутоантігенів у тригерних зонах, а також активністю сукцинатдегідрогенази та аденозинтрифосфатази. Після проведення біопсії м'язів у зоні ураження ВМ при ЮРА за допомогою методу імуноферментного аналізу та напівтонких середовищ були виявлені достовірно вищі концентрації IgG у стінках судин, підвищення реактивності колагену III та кількості макрофагів порівняно з результатами дітей з ЮРА без ознак ВМ. Проведення магнітно-резонансної томографії дало змогу виявити в пацієнтів з ознаками ВМ метаболічні розлади в м'язах, а саме, зниження вмісту фосфокреатину, АТФ, співвідношення фосфокреатинін/неорганічний фосфат [3, 9].

У пацієнтів з ЮРА та проявами ВМ визначається зниження рівня міоглобіну, креатинфосфокінази, кортизолу, адреналіну та норепінефрину. Вважається, що рівень міоглобіну в плазмі пацієнтів із проявами ВМ при ЮРА корелює з виразністю м'язового напруження та болю.

До 50% пацієнтів із проявами ВМ мають виражений дефіцит вітамінів, зокрема В₁, В₆, В₁₂, С та фолієвої кислоти, мікроелементів — кальцію, калію, заліза та магнію. У частини пацієнтів при ЮРА з ознаками ВМ спостерігається стійке підвищення вмісту простагландину E₂, гіперпіруватемія, зміни вмісту транскапталази та проколагенових амінотермінальних пептидів і значне зниження вмісту соматомедину С — основного медіатора анаболічної дії гормону росту, що впливає на м'язовий гомеостаз. Також має місце зниження вмісту метаболітів колагену в крові та сечі пацієнтів із ВМ та відкладання його навколо термінальних нервових закінчень у вигляді окремих скупчень [8, 11].

При радіометричних дослідженнях виявляється підвищення вмісту гіалуронової кислоти в сироватці крові хворих з ознаками ВМ при ЮРА порівняно з контрольною групою практично здорових дітей. У пацієнтів з ознаками ВМ визначається підвищений вміст глікозаміногліканів і високий титр антитіл до сульфатованих глікозаміногліканів. Так, припускають, що при ВМ відбувається дезорганізація гепаринвмісних протеогліканових комплексів клітинних мембран. Встановлено, що в пацієнтів із ВМ вже на початкових етапах процесу визначається підвищення вмісту пірувату та 3–5-ї фракцій ізоферментів лактатдегідрогенази (ЛДГ), зниження вмісту лактату та 1–2-ї фракцій ЛДГ у сироватці крові, а в м'язах — підвищення активності альдолази, 1–2-ї фракцій ізоферментів ЛДГ і зниження активності 4 та 5-ї фракцій ЛДГ [6, 8, 11].

Окремі дослідження вказують на значення анатомо-фізіологічних особливостей м'язової тканини в походженні ВМ. Так, у поверхневих шарах усіх скелетних м'язів відмічається слабо виражена судинна сітка, що при переважанні м'яза чи його подразненні за рахунок хронічного запалення приводить до розвитку дистрофічних процесів саме у цих волокнах за рахунок недостатнього кровопостачання. Контрактури виникають первинно в «повільних» аеробних міофібрилах унаслідок порушення мікроциркуляції та наростання гіпоксії [7, 9].

У походженні ВМ у дитячому віці велике значення має інтенсивний ріст дитини, маса м'язової тканини якої збільшується у 37 разів. Вважається, що тригерні зони виникають саме в період інтенсивного росту організму внаслідок напруження та розтягнення елементів скелетно-м'язової системи. Також вчені засвідчують наявність схильності до надлишкового розвитку елементів сполучної тканини, підвищення жорсткості сполучнотканинних структур за рахунок змін колагену в дітей з проявами ВМ. Широко дискутується значення міоадаптивних процесів, які виникають у процесі пристосування до нового рухового стереотипу, в розвитку ВМ у дітей з ЮРА. Так, при початковому низькому рівні функціонування м'язової системи в умовах гіподинамії, яка вимушено виникає в дітей з ЮРА, можуть формуватись міофасціальні точки. Відомо, що в дітей неадекватні індивідуальні можливості навантаження на м'язову систему можуть призводити до її функціональної недостатності з появою ВМ. Системні помірні фізичні навантаження спричиняють підвищення резистентності м'язів шляхом адаптації на тканинному рівні, водночас, зниження активності, що відмічається в дітей з ЮРА на фоні вираженого обмеження функціональної спроможності, може призводити до формування ВМ [6, 9, 10].

Виділяють тригерні та провокуючі фактори щодо розвитку ознак ВМ при ЮРА: механічне напруження при аномаліях розвитку скелету і структурних невідповідно-

стях, вимушене стиснення м'язів, порушення обміну речовин. У літературі наводяться результати, які вказують на спадкову схильність до розвитку ВМ, при цьому спостерігається конституційно низька здатність до аеробної відповіді при фізичних навантаженнях, порушення метаболізму серотоніну та нейрональних рецепторів для серотоніну, спадкова схильність до мікротравмування м'язів, а також специфічна реактивність тканин із підвищенням здатності до виділення гістаміноподібних речовин і брадікінінів [1, 12].

Думка окремих вчених, що прояви ВМ при ЮРА являються психогенно обумовленим функціональним синдромом, є помилковою та нівелюється результатами патоморфологічних досліджень. Так, при електронній мікроскопії зміни в м'язах виявляються вже на початковій стадії захворювання, а в пацієнтів із тривалістю ЮРА понад 1 рік визначаються зміни дегенеративно-дистрофічного характеру. Так, описаний стадійний процес дегенерації міофібрил, що починається з набухання мітохондрій, змін міофіламентів в ізотропному диску, нерегулярності розташування саркомерів і закінчується повним пошкодженням скоротливого апарату та скупченням колагену в зоні некрозу. В біоптатах уражених м'язів у пацієнтів з ЮРА та проявами ВМ виявляються манжети колагену навколо термінальних волокон нерва. У біоптатах м'язів із зони ураження пошкодження мембрани саркомери відмічається локалізоване пошкодження міофібрил у вигляді волокнистого некрозу з відкладанням глікогену та руйнацією мітохондрій. При гістохімічному дослідженні виявляється атрофія 1–2-го типу фібрил. Проведене іншою групою науковців дослідження біоптатів ущільнень зі стандартних больових точок у м'язах і фасціях свідчить, що ущільнення складаються з грубоволокнистої сполучної тканини з включенням жирової на фоні ознак запалення [3, 10]. Так, результати

морфологічних досліджень м'язової тканини у дорослих з ЮРА та ознаками ВМ вказують на те, що приналежність ВМ до функціональної патології являється помилковою, оскільки чітко простежуються зміни дегенеративно-дистрофічного характеру в ділянці міофасціальних точок. Так, при світловій мікроскопії та гістохімічному дослідженні біоптатів із зон з ознаками ураження скелетної мускулатури виявляються вогнища фіброзу, гіалінозу в міжклітинних, периневральних і периваскулярних просторах. У м'яцях по краю вогнищ фіброзу відзначаються зникнення поперечної смугастості, вакуолізація цитоплазми, каріопікнез, розпад ядер. В решті міоцитів – гіпертрофія різного ступеню. В біоптатах м'язів із зони без ознак ВМ подібні зміни не спостерігаються. У дослідженні не встановлено чіткої залежності між станом м'язової тканини, віком пацієнтів і тривалістю ЮРА [11, 12].

Окремі дослідники вважають, що виникнення ознак ВМ являється наслідком вторинного втягнення в патологічний процес нервових структур та парагангліїв при їх механічному стисненні дистрофічно зміненими структурами сполучної тканини. На думку більшості авторів, наявність преморбідної неповноцінності м'язових структур в умовах інтенсивного росту дитини, за наявності ЮРА, призводить до функціональної недостатності м'язової системи з появою ознак ВМ [1].

Таким чином, визначення основних ланок патогенезу формування проявів ВМ з урахуванням особливостей перебігу ЮРА є особливо важливим та актуальним, оскільки може слугувати обґрунтуванням розробки комплексу превентивних заходів, діагностики початкових проявів захворювання та проведення своєчасної адекватної патогенетичної терапії, спрямованої на попередження хронізації процесу, зниження частоти загострень і тяжкості клінічних проявів хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes / M.B. Yunus [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 16, Suppl. 19. — P. 62–69.
2. Chakrabarty S. Fibromyalgia / S. Chakrabarty, R. Zoorob // *Am. Fam. Physician.* — 2007. — Vol. 76. — P. 247–254.
3. Evaluation of the Effectiveness of Pregabalin in Alleviating Pain Associated with Fibromyalgia: Using Functional Magnetic Resonance Imaging Study / S.-H. Kim, Y. Lee, S. Lee, C.W. Mun // *PLoSone.* — 2013. — Vol. 8 (9). — P. e74099.
4. Fibromyalgia syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Pain Research and Treatment / E. Bellato, E. Marini, F. Castoldi [et al.]. — 2012. — P. 1–17.
5. Fietta P. Fibromyalgia and psychiatric disorders / P. Fietta, P. Fietta, P. Manganelli // *Acta Biomed.* — 2007. — Vol. 78. — P. 88–95.
6. Goldenberg D.L. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition / D.L. Goldenberg // *JAMA.* — 2011. — Vol. 257 (20). — P. 2782–2787.
7. Goldenberg D.L. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial syndrome / D.L. Goldenberg // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 6 (2). — P. 223–233.
8. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment / P. Mease // *J. Rheumatol. Suppl.* 2015. — Vol. 75. — P. 6–21.
9. Perrot S. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST) / S. Perrot, D. Bouhassira, J. Fermanian // *Pain.* — 2010. — Vol. 150 (2). — P. 250–256.
10. Simons D.G. Muscle pain syndromes / D.G. Simons // *American Physical Medicine.* — 2015. — Vol. 54. — P. 289–298.
11. Smith H.S. Fibromyalgia: An Afferent Processing Disorder Leading to a Complex Pain Generalized Syndrome / H.S. Smith, R. Harri, D. Clauw // *Pain Physician.* — 2011. — Vol. 14. — P. E217–E245.
12. Thieme K. Comorbid Depression and Anxiety in Fibromyalgia Syndrome: Relationship to Somatic and Psychosocial Variables / K. Thieme, D.C. Turk, H. Flor // *Psychosomatic Medicine* 2014. — Vol 66. — P. 837–844.

Современные аспекты этиологии и патогенеза вторичной миопатии у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Обзор литературы

В.М. Дудник, О.В. Булашенко, Ю.В. Выжга

Винницький національний медичинський університет імені Н.І. Пирогова, г. Винниця, Україна

В роботі представлені сучасні дані про частоту та розповсюдженість вторичної миопатії серед пацієнтів з ревматологічною патологією, в частині, з ювенильним ревматоїдним артритом. Проаналізовані етіопатогенетичні аспекти процесу, пускові механізми формування м'язового пошкодження, а також шляхи його розвитку. Приведені дані, що свідчать на користь полівалентного впливу запальної активності та преморбідної неповноцінності м'язових структур в формуванні вторичної миопатії.

Ключові слова: вторична миопатія, ювенильний ревматоїдний артрит.

Modern aspects of the etiology and pathogenesis of the secondary myopathy in children with juvenile rheumatoid arthritis. Review of literature**V.M. Dudnyk, O.V. Bulavenko, Yu.V. Vyzhga**

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine

In the article presented modern knowledge concerning frequency and spread of the secondary myopathy in patients with rheumatic pathology especially juvenile rheumatoid arthritis. We provided analyze of the etiological and pathogenic aspects of the process and summarized trigger mechanisms of the muscle damage, pathways of its development. Presented results prove the plural influence on the development of the process inflammatory activity and incomplete condition of the muscle elements on the origin of the secondary myopathy.

Key words: secondary myopathy, juvenile rheumatoid arthritis.**Сведения об авторах:****Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.**Булашенко Ольга Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии № 2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.**Вызга Юлия Витальевна** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии № 2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Статья поступила в редакцию 23.02.2016 г.

НОВОСТИ**В Киеве с использованием 3D-имплантов
восстановили лица двум девочкам**

Врачи Киевской детской больницы №7 провели две уникальные операции. Используя технологии 3D украинские и бразильские хирурги «подарили» новые лица девочкам 7 и 11 лет.

У семилетней малышки из Одессы нижняя челюсть практически «рассосалась» в результате редкого заболевания — синдрома Горама—Стаута. Вторая, 11-летняя пациентка из Хмельницкой области со сложным врожденным заболеванием, перенесла 9 тяжелых операций.

Заведующий челюстно-лицевого отделения детской клинической больницы №7, к.м.н., челюстно-лицевой хирург Геннадий Коротченко рассказал репортерам из газеты «Столица» подробности уникальных операций.

«Нашей младшей пациентке мы установили титановый протез челюсти, позволяющий сохранить контуры лица. Это предусматривает дальнейшее протезирование зубов, а значит девочка сможет сама жевать и красиво улыбаться.

У второй девочки, существенное улучшение эстетики было достигнуто после проведения реконструктив-

ной пластики путем перемещения верхней и нижней челюстей в правильное положение и фиксации титанового имплантата в области левой орбиты», — сказал хирург.

Как сообщает газета «Столицы», никогда прежде в Украине такие операции не проводились. Уникальные 3D-импланты изготовили и передали киевским медикам бразильские коллеги из Rotary Club. Они принимали участие и в самих операциях. Киевские медики надеются на дальнейшее плодотворное сотрудничество с бразильскими коллегами.

«Сегодня, по прошествии недели, девочки чувствуют себя хорошо. Уверены, что они поправятся», — сообщили нам в столичной детской больнице №7, пациентам уже восстановили межпозвоночные диски ученые из Корнельского университета с помощью 3D принтера, использующего материал с высоким содержанием стволовых клеток. Кроме того, в клиниках США научились, используя 3D-печать, создавать небольшие искусственные фрагменты печени, черепа и всевозможные протезы.

Источник: med-expert.com.ua