

Л.В. В'юницька<sup>1</sup>  
Т.І. Гавриленко<sup>2</sup>  
О.А. Підгайна<sup>2</sup>  
Н.О. Рижкова<sup>2</sup>  
Г.О. Проценко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

<sup>2</sup>ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

## ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ КОЛАГЕНОЗІВ

У статті представлено огляд сучасних можливостей лабораторної діагностики дифузних захворювань сполучної тканини та рекомендації щодо використання відповідних лабораторних методів для встановлення діагнозу, моніторингу активності та прогнозування перебігу захворювання, оцінки ефективності лікування пацієнтів із колагенозами.

**Ключові слова:** лабораторна діагностика, колагенози, системний червоний вовчак, склеродермія, дерматомиозит.

До групи дифузних захворювань сполучної тканини входять хвороби аутоімунного ґенезу, що характеризуються системним ураженням сполучної тканини, у тому числі колагену, — колагенози. До них належать системний червоний вовчак (СЧВ), склеродермія, дерматомиозит.

**Системний червоний вовчак.** Протягом багатьох років СЧВ знаходиться в центрі уваги як клінічної, так і теоретичної медицини. Захворювання, що було колись рідкісним і в медичній літературі описувався кожен діагностований випадок, у наш час стало відмічатися досить часто [17]. Найвищі показники захворюваності та поширеності СЧВ зафіксовані в Північній Америці (23,2/100 000 і 241/100 000 осіб/рік відповідно). Досить низький рівень захворюваності на СЧВ зареєстрований в Україні (0,3/100 000 осіб/рік), а найнижчий — в Північній Австралії (0 випадків у вибірці з 847 осіб). Жінки хворіють частіше (5–10%) в усіх вікових та етнічних групах [2]. Пік захворюваності припадає на зрілий вік, захворювання розвивається пізніше також у чоловіків. Таким чином, у всьому світі існують відмінності в захворюваності і поширеності СЧВ, які змінюються залежно від статі, віку, етнічної приналежності та часу дебюту хвороби. У підлітковому і молодому віці СЧВ часто починається в період статевого дозрівання і перебігає гостріше, характеризується швидкою генералізацією процесу і, відповідно, гіршим прогнозом [2].

Рівень виживаності значно зріс за останні десятиліття (середина ХХ vs початок ХХІ ст.): 5-річна виживаність 5 vs 95%; 10-річна — 0 vs 92%), в основному завдяки більш ранній діагностиці і вдосконаленню методів лікування [14].

Слід додати, що в підручниках дані про системні захворювання сполучної тканини — колагенози — з'явилися тільки наприкінці 1960-х ро-

ків [1]. Таким чином, можна стверджувати, що ще в середині ХХ ст. лікарі практично не мали можливості для своєчасної діагностики й адекватної терапії СЧВ. Але це було вчора.

Згідно із сучасними уявленнями СЧВ — це хронічне аутоімунне захворювання з мультисистемним ураженням невизначеної етіології, що розвивається під впливом численних ендогенних та екзогенних чинників за наявності генетичної схильності. СЧВ характеризується гіперпродукцією широкого спектру аутоантител (аутоАТ) та імунних комплексів, що викликають імунозапальне ураження внутрішніх органів, які на додаток до типових уражень органів (наприклад нирок і центральної нервової системи (ЦНС), суглобів, фотосенсибілізації) є основними детермінантами прогнозу захворювання [3, 4].

Захворювання має кілька фенотипів з різними клінічними проявами: від шкірного до мультиорганного. Клінічна класифікація СЧВ [17]:

- хронічний дискоїдний СЧВ;
- центробіжна еритема (дисемінований СЧВ);
- гострий або системний СЧВ.

Механізмами розвитку СЧВ є поліклональна активація В-лімфоцитів і продукція аутоантител, які зумовлюють ураження майже всіх органів та тканин організму, внаслідок чого захворювання набуває полісистемного характеру. Описано кілька патофізіологічних механізмів, що призводять до імунної дисрегуляції, яку відмічають при СЧВ, включаючи гіперреактивацію В і Т-клітин, втрату імунної толерантності та дефектний кліренс апоптотичних клітин та/або імунних комплексів [5].

Діагноз СЧВ є клінічним, але потребує обов'язкового лабораторного підтвердження з визначенням високоспецифічних біомаркерів: аутоАТ і гіпокомplementемії. Критерії діагности-

ки СЧВ, що постійно удосконалюються, дозволяють своєчасно встановити діагноз і призначити адекватне лікування, що є основою збільшення тривалості і підвищення якості життя хворих [6].

Для прогнозування перебігу захворювання важливо визначити профіль аутоАТ. Розроблений перелік первинних (скринінгових), вторинних (що підтверджують) і додаткових серологічних тестів для діагностики СЧВ. Показаний розвиток серологічних аномалій за кілька років до появи клінічної маніфестації СЧВ. Цей феномен називається доклінічним вовчаком, коли пацієнт може мати серологічні аномалії, що відповідають СЧВ, і деякі клінічні ознаки, але вони ще не відповідають визначеним критеріям захворювання [17]. Позитивні рівні антинуклеарних антитіл (ANA) визначаються за 10 років до верифікації діагнозу в 47% пацієнтів з СЧВ, антифосфоліпідних антитіл — в середньому за 3 роки у 18%, антитіл проти дволанцюгової дезоксирибонуклеїнової кислоти DNA (анти-dsDNA) — за 2,5 року у 55%, антитіл до Smith-антигену (анти-Sm) — за кілька місяців до діагностування СЧВ [23].

Клінічні симптоми СЧВ не завжди виникають одночасно і можуть розвиватися на будь-якій стадії захворювання, тому на ранніх стадіях лікарі часто припускають наявність кількох діагнозів або ідентифікують тільки один аспект захворювання, не розпізнаючи симптоми як частину СЧВ. Початкова фаза СЧВ часто включає неспецифічні загальні симптоми і кілька характерних клінічних і лабораторних відхилень. Лихоманка ( $>38,3^{\circ}\text{C}$ ), втома і артралгія є найбільш частими неспецифічними симптомами на початку захворювання. Додатковий набряк суглобів або «висип-метелик», особливо у жінок репродуктивного віку, повинні стимулювати підозру на СЧВ [14].

Відповідно до класифікаційних критеріїв СЧВ Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology — ACR), 1997 р. — наявність 4 і більше з 11 критеріїв (чутливість 90%, специфічність 80%), і критеріїв цього діагнозу Клініки міжнародної співпраці з системного червоного вовчака (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics — SLICC), 2012 р. — 4 критерії, один з яких має бути клінічним і один — імунологічним (чутливість 95%, специфічність 74%), свідчать про наявність СЧВ. Зараз обидва набори критеріїв (ACR і SLICC) часто використовують одночасно. Завдяки їх застосуванню час з моменту появи першого симптому до встановлення діагнозу СЧВ скоротився: з 59 міс в період до 1980 р. до 9 міс після 2000 р. [6]. У 2019 р. Європейський альянс асоціацій ревматологів (European League Against Rheumatism — EULAR) і ACR опублікували нові класифікаційні критерії СЧВ, що перевершують за чутливістю і специфічністю критерії, які були розроблені раніше. У критеріях EULAR/ACR 2019 р. вказано, що позитивний тест на ANA/антинуклеарний фактор (ANF) — це головний показник для встановлення діагнозу СЧВ, що є найважливішою відмінністю цих крите-

ріїв від попередніх. Негативний результат цього тесту виключає діагноз СЧВ [18]. ANF на клітинній лінії HEp-2 — це тест для виявлення ANA методом непрямої імуофлуоресценції.

Дослідження ANF є основним методом виявлення сумарних ANA, що дозволяє виявляти аутоантитіла до нуклеїнових кислот (дсДНК, осДНК, РНК), рибонуклеопротеїнів, а також більшості конформаційних та нерозчинних антигенів. ANA в даному методі виявляють завдяки їх зв'язуванню з внутрішньоклітинними антигенами лінії клітин епітелію людини (HEp-2), що перевищуються. Ядро та цитоплазма клітин HEp-2 містять усі антигени, характерні для клітини людини, що дозволяє виявляти в одному тесті всі основні ANA. Метод непрямої імуофлуоресценції на клітинній лінії HEp2 рекомендований як золотий стандарт виявлення ANA провідними експертами, включаючи європейські (EASI group, 2010) та американські групи експертів (ACR ANA Task force, 2008). У силу різноманіття антигенів ANA не всі вони можуть бути очищені або синтезовані для використання в автоматизованих імуоферментних тестах їх виявлення. У свою чергу, легкорозчинні компоненти ядра клітини можуть втрачатися з ядер клітин при фіксації препарату для проведення досліджень ANF методом непрямої імуофлуоресценції. Тому використання методів імуоферментного аналізу (ІФА) у комплексі з виявленням ANF на клітинах лінії HEp2 методом непрямої імуофлуоресценції дозволяє уникнути помилково-негативних результатів тестування при системних ревматичних захворюваннях.

Отже, визначення ANF та АНА можна розглядати як тотожні серологічні маркери і використовувати їх ізольовано, але, враховуючи особливості та можливі недоліки того чи іншого методу, краще використовувати їх паралельно з метою більш достовірної діагностики.

Нормальні титри ANF в сироватці крові становлять менше 1:40 при використанні кріостатних зрізів печінки або нирок лабораторних тварин і менше 1:160 при використанні епітеліальних клітин людини HEp-2. Нормальний вміст ANF у пацієнтів з СЧВ украй рідко визначається в дебюті хвороби (0,5% [19]) і відносно рідко — в подальші роки внаслідок впливу інтенсивної терапії та/або особливостей методик дослідження [20]. Деякі дослідники рекомендують збільшити титр, що дозволяє зафіксувати позитивність за ANF, з  $\geq 1/80$  до  $> 1/160$  з метою підвищення його діагностичної значущості як основного критерію [21]. ANF в титрі  $> 1/160$  в здоровій популяції відмічається набагато рідше, ніж в титрі  $\geq 1/80$  (у 5 і 20% випадків відповідно). Рекомендована частота визначення ANF становить 1 раз на 6 міс–1 рік [22]. Одночасне використання критеріїв EULAR/ACR 2019 р. і SLICC 2012 р. зводить до мінімуму можливість діагностичної помилки навіть на ранній стадії хвороби.

Звичайні серологічні тести, які використовуються для діагностики і моніторингу захворюван-

ня як маркери активності СЧВ, такі як ANA, анти-dsDNA і рівні комплементу (С3, С4 або СН50), мають обмежену чутливість та/або специфічність, особливо при використанні ізольовано [7, 8].

Так, ANA є відмітною лабораторною ознакою захворювання, і їх необхідно досліджувати в першу чергу. Позитивні ANA відмічають більше ніж в 97% випадків СЧВ. Проте їх можуть виявляти при деяких інших хворобах, а також у значної частини здорової популяції, тому вони мають специфічність лише в 20% випадків [9].

Антитіла до DNA поділяються на два основні типи: антитіла, що реагують з дволанцюговою (нативною) DNA (a-DNA, dsDNA), й антитіла, що реагують з одностанцюговою (a-ssDNA). Антитіла до DNA є серологічним маркером СЧВ. Антитіла до dsDNA більш специфічні для діагностики СЧВ, ніж антитіла до a-ssDNA, які містяться в сироватці крові хворих при інших ревматоїдних захворюваннях і не мають істотного діагностичного значення [26]. Наявність антитіл до dsDNA є обов'язковим діагностичним критерієм СЧВ. Рекомендована частота визначення антитіл до dsDNA становить 1 раз на 3 міс.

У той же час a-DNA мають 95% специфічність та виявляються тільки у 60–70% пацієнтів з СЧВ, тобто негативність за a-DNA не виключає діагнозу СЧВ. Антитіла до цитоплазматичного антигену a-SS-A і a-SS-B реєструються майже в 90% випадків синдрому Шегрена, але можуть відмічатися і при СЧВ (a-SS-A — до 50%, a-SS-B до 20%). При СЧВ вони можуть бути асоційовані із вторинним синдромом Шегрена, підгострим шкірним вовчаком, фоточутливістю, вродженою блокадою серця і неонатальним вовчаком. Антитіла до Sm-ядерного антигену (aSm) виявляють менше ніж у 30% пацієнтів з СЧВ, але мають 99% специфічність. Вони завжди асоціюються з антитілами проти антигістонових антитіл (aRNP), які відмічають майже у 30% пацієнтів з СЧВ [10]. Перебіг СЧВ характеризується загостреннями і ремісіями; проте титр ANA не корелює з активністю захворювання. Навпаки, рівень антитіл до dsDNA підвищується за кілька місяців до спалаху захворювання, паралельно зі зниженням показників комплементу [16].

У пацієнтів з СЧВ можуть реєструвати також антифосфоліпідні антитіла (вовчакові антикоагулянти, анти-кардіоліпін (аКЛ- і анти-бета-2-глікопротеїн-І-антитіла), які асоційовані з великою кількістю тромботичних ускладнень і несприятливих результатів вагітності при СЧВ. Ризик розвитку артеріальних та венозних тромбозів у разі виявлення у крові антифосфоліпідних антитіл підвищується до 60–70% [11].

Крім того, маркерами гострофазної відповіді, які використовують, є швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і С-реактивний білок (CRP), які дозволяють оцінити запальну активність захворювання, характер прогресування і прогноз результатів хронічного запального процесу, а також ефективність протизапальної терапії за наявнос-

ті СЧВ [26]. У крові відмічаються панцитопенія: анемія, лейкопенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, часто зрушення формули вліво, гіпергаммаглобулінемія.

Відомо, що запальна реакція під час спалахів СЧВ є атипичною і характеризується непропорційно меншим підвищенням CRP порівняно з ШОЕ. Для активного СЧВ характерна висока ШОЕ; CRP зазвичай нормальний або лише трохи підвищений. Попри те, що ШОЕ є неспецифічним маркером запалення, оцінку ШОЕ при СЧВ не слід нехтувати, вона є корисним біомаркером для оцінки активності захворювання. Характерним є стійке підвищення ШОЕ (до 60–70 мм/год). Що стосується CRP, його реакція під час спалахів не завжди корелює з активністю захворювання; тоді як значення CRP, що перевищують 10 мг/л, можуть свідчити про сильні спалахи за відсутності серозиту або артрити, більш високі рівні CRP понад 50–60 мг/л можуть бути пов'язані з інфекцією [13]. Рівні ШОЕ корелюють з CRP, феритином, антитілами до dsDNA, зниженням показників системи комплементу, серозитом і еритроцитурією з протеїнурією. Рівні ШОЕ підвищуються при реактивації СЧВ, за наявності інфекції та з віком; адаптація їх до віку і статі підвищує діагностичну цінність. Щоб відрізнити спалах СЧВ від інфекції, слід отримати кілька параметрів [12].

Для оцінки ураження органів при СЧВ визначають сироватковий креатинін, білірубін, трансамінази — аланінамінотрансферазу (АлАТ) і аспартатамінотрансферазу (АсАТ), оцінюють загальний аналіз сечі та кількісне визначення білка в сечі (24-годинний білок у сечі). У близько 50% пацієнтів з СЧВ розвивається ураження нирок. Вовчаковий нефрит — це клубочковий нефрит, який зазвичай супроводжується протеїнурією й еритроцитурією (особливо з дисморфічними еритроцитами), а також з циліндрами еритроцитів в сечовому осаді. Протеїнурію слід кількісно визначити в 24-годинному зразку сечі. Результат >0,5 г/добу зазвичай є показанням до біопсії нирки [15].

Таким чином, якщо на підставі клінічних даних виникла підозра на СЧВ, лабораторні дослідження можуть підтвердити діагноз. Спочатку рекомендується скринінговий лабораторний тест.

Скринінгові лабораторні дослідження:

- ШОЕ;
- аналіз крові, диференціальний аналіз крові;
- креатинін;
- аналіз сечі і сечового осаду;
- ANA.

Стандартний або диференціальний аналіз крові можуть виявити такі цитопенії, як тромбоцитопенія (<100·10<sup>9</sup>/л) та/або лейкопенія (4·10<sup>9</sup>/л) і лімфопенія, аутоімунний гемоліз (ретикулоцитоз, зниження рівня гаптоглобіну, підвищення рівня непрямого білірубину, лактатдегідрогенази і позитивна проба Кумбса), а також

подальші гематологічні зміни, такі як аутоімунна гемолітична анемія.

Після позитивного скринінгу (особливо у разі позитивного ANA) при подальших лабораторних дослідженнях визначають:

- подальшу диференціацію ANA (зокрема, анти-Sm, -Ro/SSA, -La/SSB, -U1RNP тощо);
- антитіла dsDNA;
- рівні C3, C4;
- антифосфоліпідні антитіла, вовчаковий антикоагулянт;
- швидкість клубочкової фільтрації; 24-годинну сечу (при позитивному білку сечі); як альтернатива: співвідношення білок/креатинін в одній пробі сечі; дослідження на дисморфічні еритроцити в осаді;
- ферменти печінки; лактатдегідрогеназа, креатинкіназа за наявності м'язових симптомів;
- подальші лабораторні дослідження залежно від клінічних симптомів;
- скринінг на супутні захворювання.

Інші лабораторні біомаркери (цитокіни, маркери активації ендотелію, імуноглобуліни, імунні комплекси, криоглобуліни, компоненти системи комплементу, субпопуляції лімфоцитів, генетичні маркери, показники метаболізму кісткової і хрящової тканини, маркери апоптозу та ін.) мають менше клінічне значення порівняно з показниками гострої фази запалення і аутоАТ та можуть використовуватися для моніторингу активності захворювання і відповіді на лікування.

Отже, діагноз СЧВ є клінічним, але потребує обов'язкового лабораторного підтвердження з визначенням ANA/ANF і високоспецифічних біомаркерів: аутоантитіл (dsDNA, анти-Sm, антифосфоліпідних антитіл) і гіпокомплементемії.

**Системна склеродермія (ССД)** — це аутоімунне захворювання, при якому відбувається пошкодження сполучної тканини зі специфічним ураженням судин і шкірних покривів. При ССД виникають запальні реакції, що призводять до порушення мікроциркуляції і провокують генералізований фіброз [28].

На кожен мільйон жителів планети реєструється близько 150–300 випадків ССД. ССД — це захворювання з вираженим статевим диморфізмом: у репродуктивному віці жінки хворіють у 3–7 разів частіше за чоловіків, а у віці до 15 і після 45 років — у 2 рази частіше [24].

Термін «склеродермія» походить від грецьких слів skleros (твердий) і derma (шкіра), вказуючи на клінічну ознаку патології. Дійсно, у своїй роботі «Про епідемію» Гіппократ описує лікування пацієнта, шкіра якого була настільки жорсткою, що «неможливо було підняти її в складки» [25]. На додаток до шкірних реакцій у багатьох випадках порушується нормальне функціонування опорно-рухового апарату і деяких органів (нирок, серця, легень, травного тракту).

Виділяють наступні основні форми ССД [26]:

- дифузна склеродермія;

- лімітована склеродермія;
- склеродермія без склеродерми або вісцеральна форма;
- перехресний синдром [26].

Етіологія захворювання остаточно не встановлена. Вважається, що існує генетична схильність, каталізатором якої є несприятливі ендо- й екзогенні чинники (стрес, інфекційні захворювання, травми, хімічні агенти, нейроендокринні порушення, переохолодження).

Діагностика ССД досить складна, оскільки захворювання може мати поліморфну клінічну картину із залученням у патологічний процес різних органів і тканин. Рання стадія схожа на прояви багатьох інших захворювань, тому необхідно аналізувати клінічні симптомокомплекси, комбінувати результати морфологічного, інструментального, лабораторного та імунологічного досліджень. Також слід врахувати й постійне оновлення та розширення класифікаційних і діагностичних критеріїв ССД.

Діагностичні критерії ССД [49]:

*I. Основні:*

- 1) склеродермічні ураження шкіри (обмежені обличчям і кистями чи тотальні);
- 2) синдром Рейно;
- 3) суглобово-м'язовий синдром з контрактурами (м'якотканинними);
- 4) остеоліз нігтьових, інколи середніх та основних фаланг;
- 5) синдром Тіб'єржа — Вайссенбаха;
- 6) склеродермічні ураження ШКТ;
- 7) первинний крупновогнищевий кардіосклероз;
- 8) базальний пневмосклероз, «кістозні легені»;
- 9) гостра склеродермічна нефропатія;
- 10) специфічні АНА (анти-Scl-70 та антицентромерні антитіла);
- 11) капіляроскопічні ознаки (за даними широкопольної капіляроскопії).

*II. Додаткові:*

- 1) периферичні (гіперпігментація шкіри, телеангіоектазії, трофічні порушення, синдром Шегрена, поліартралгії, поліміалгії, поліміозит);
- 2) вісцеральні (полісерозит — частіше адгезивний, хронічна нефропатія, поліневрит, тригемініт);
- 3) загальні (зменшення маси тіла >10 кг);
- 4) лабораторні (збільшення ШОЕ >20 мм/год, гіперпротеїнемія >85 г/л, гіпергаммаглобулінемія >23%, антитіла до RNA чи ANF).

Для достовірного діагнозу ССД необхідна наявність трьох основних критеріїв чи одного з 1, 4 або 6 в комбінації принаймні з трьома додатковими критеріями. Менша кількість критеріїв дає змогу встановити лише ймовірний діагноз.

Розробка EULAR/ACR у 2013 р. нових критеріїв діагностики ССД дозволила діагностувати захворювання на ранній стадії (табл. 1).

Таблиця 1

## Класифікаційні критерії ССД (EULAR/ACR, 2013) [27]

Параметри	Варіанти ознак	Бали
1. Ущільнення і потовщення шкіри обох рук вище зап'ястково-фалангових суглобів (ЗФС)		9
2. Ущільнення і потовщення шкіри пальців	Набряк пальців	2
	Усі пальці дистальніше ЗФС	4
3. Дигітальна ішемія	Виразки	2
	Рубці	3
4. Телеангіоектазії		2
5. Капіляроскопічні зміни		2
6. Легенева артеріальна гіпертензія та/або інтерстиціальне ураження легень		2
7. Феномен Рейно		3
8. Специфічні аутоантитіла (анти-Scl-70, антицентромерні, до RNA-полімерази III)		3

Пацієнти, що «набирають» в сумі 9 і більше балів, класифікуються як хворі, що мають достовірну (definite) ССД [27]. Чутливість цих критеріїв — 91%, специфічність — 92%. При цьому ключову роль відіграють неінвазивна діагностика мікроангіопатичних процесів — капіляроскопія, а також імунологічні маркери.

Склеродермічні антитіла — це група аутоАТ, що з високою частотою виявляються при різних варіантах ССД. До них належать антицентромерні антитіла, антитіла до Scl-70 і антинуклеоларні антитіла.

На підставі критеріїв EULAR/ACR був розроблений алгоритм ранньої діагностики ССД [26]:

1. Підозра на ранню ССД повинна виникнути у лікаря будь-якої спеціальності, якщо при огляді або в анамнезі у пацієнта наявний феномен Рейно, особливо у поєднанні з набряклістю кистей, навіть непостійною. Необхідно визначити ANF у сироватці крові хворого.

2. Феномен Рейно, набряк кистей і позитивний результат тесту на ANF на першому етапі діагностичного пошуку є підставою для консультації ревматолога, який вирішує питання про призначення обстеження на другому етапі діагностики, що включає капіляроскопію (розширення капілярів, зменшення числа капілярів) і визначення анти-Scl-70 та/або антицентромерних антитіл й антитіл до RNA полімерази III.

3. При виявленні як мінімум одного з цих предикторів ССД пацієнту встановлюється діагноз дуже ранньої ССД з обов'язковим спостереженням у ревматолога. У план ведення такого хворого також включають додаткові дослідження для виявлення патології внутрішніх органів [26].

Спеціальних лабораторних досліджень для діагностики ССД не існує. Стандартні аналізи дозволяють тільки оцінити ступінь активності захворювання: часто відмічається цитопенія аутоімунного генезу, кількість лейкоцитів зазвичай у нормі, але підвищується ШОЕ, іноді можлива незначна нормохромна анемія. Змінюється білковий склад крові (гіпергаммаглобулін- і гіпоальбумінемія).

Зміни в судинах мікроциркуляторного русла є закономірними для пацієнтів із ССД, що часто

супроводжується значними порушеннями реологічних властивостей крові. Переважає ураження дрібних судин, артеріол і капілярів, зумовлене підвищенням в'язкості плазми крові, агрегації клітинних елементів і зниженням деформованості еритроцитів. Дисбаланс еритроцитарно-тромбоцитарної і плазмової ланки у хворих на ССД прямо співвідноситься з вираженістю імунних порушень [30]. У пацієнтів з ССД порівняно зі здоровим контролем реєструється підвищення на 38% в'язкості плазми крові ( $2,2 \pm 0,08$  і  $1,6 \pm 0,02$  мПа/с відповідно) при зменшенні на 22% в'язкоеластичності ( $26,1 \pm 0,57$  і  $33,7 \pm 1,13$  мН/м відповідно) і на 11% часу релаксації ( $113,1 \pm 3,28$  і  $127,8 \pm 3,52$  с відповідно). Такі зміни виявляють у 74; 58 і 42% пацієнтів із ССД. Практичні лікарі можуть використати параметри в'язкості плазми крові  $>2,5$  мПа/с для оцінки ступеня активності захворювання [30].

Одними із важливих імунних порушень при ССД є втрата толерантності до власних антигенів і хронічна В-лімфоцитарна активація, внаслідок якої відбувається підвищена секреція різних аутоАТ. Специфічними для ССД показниками є антицентромерні антитіла і антитіла до топоізомерази (анти-Scl-70), які виявляються з частотою 16–39% і 10–40% відповідно. Специфічні для ССД аутоАТ з'являються на ранньому етапі, до формування розгорнутої клінічної картини хвороби, тому інформативні при доклінічній діагностиці ССД. Для ССД характерна наявність у хворого одного типу специфічних аутоАТ, що зберігається протягом перебігу захворювання. Крім того, при ССД відмічають аутоАТ, що виявляються при інших ревматичних захворюваннях, і їх наявність пов'язана з характерними клінічними проявами [29].

У пацієнтів із ССД реєструють зміни рівня церулоплазміну — основного позаклітинного ензиму антиокиснювального захисту залежно від активності та стадії захворювання (I і II стадії) порівняно з показниками здорових донорів: зниження оксидазної активності ( $572 \pm 23,1$ ;  $572 \pm 23,1$  і  $716 \pm 26,3$  mg/ml відповідно), збільшення кількості ( $1018 \pm 54,3$ ;  $1195 \pm 68$  і  $921 \pm 32,0$  ng/ml відповідно), а також підвищення аутоАТ. Існує зворотна кореляція між вмістом аутоАТ до церулоплазміну і кількістю еритроцитів, рівнем гемоглобіну. При цьому аутоАТ до церулоплазміну частіше виявляються у пацієнтів з високою активністю хвороби і на ранніх стадіях ССД, тому можуть бути використані як доповнення до методів діагностики захворювання [31].

У деяких пацієнтів не виявляються специфічні для ССД АНА, але є антитіла до рибонуклеопроїну (РНП, референтні значення 0–25 Од/мл). Наявність анти-РНП викликає особливий інтерес, оскільки вони не лише наявні при інших ревматичних захворюваннях, але й розглядаються як маркер змішаного захворювання сполучної тканини [32].

Таким чином, основна мета лабораторної діагностики при ССД — отримання об'єктивної інформації про наявність і характер імунopatологічних змін у пацієнта, що є важливим інструментом для ранньої діагностики, оцінки активності, тяжкості перебігу, прогнозу хвороби й ефективності терапії, що проводиться. Центральне місце в лабораторній діагностиці ССД займають серологічні тести, пов'язані з виявленням циркулюючих аутоАТ. Вивчення аутоАТ при ССД залишається актуальним, оскільки деякі з них входять до класифікаційних критеріїв захворювання або застосовуються для ранньої доклінічної діагностики ССД, що дозволяє виділити початкові клініко-імунopatологічні особливості захворювання і, отже, своєчасно визначити тактику ведення пацієнтів, а також є важливими предикторами розвитку ССД у безсимптомних пацієнтів, а також прогнозування і результату захворювання.

**Дерматоміозит (ДМ)** — досить рідкісне хронічне системне захворювання сполучної тканини, що належить до групи запальних міопатій, для якого характерне аутоімунне ураження з переважним залученням у патологічний процес шкіри і м'язів, що супроводжується розвитком запалення проксимальних м'язів і м'язовою слабкістю [37].

Запальні міопатії — це надзвичайно гетерогенна група захворювань з різними клінічними проявами, відповідями на лікування і прогнозами. На підставі клінічних і гістологічних даних запальні міопатії поділяють на 4 групи:

- дерматоміозит;
- поліміозит;
- некротизуючий аутоімунний міозит;
- міозит з включеннями.

Поширеність ДМ в загальній популяції становить 9,63 на 1 000 000 населення. Захворювання частіше розвивається у віці 5–15 і 45–65 років, тому виділяють ювенільну форму і ДМ дорослих [39, 40].

М'язова слабкість зазвичай є класичним клінічним проявом, але можуть уражатися й інші органи, перш за все серце, легені і верхній відділ шлунково-кишкового тракту, які можуть мати переважачі прояви, підтверджуючи, що запальні міопатії — це системні запальні захворювання [36]. Так, частота ураження серця варіює в широких межах (9–72%) [42]. Частота інтерстиціальної хвороби легень при ДМ досягає 65%, при цьому клінічні прояви варіюють від безсимптомного перебігу до гострого респіраторного дистрес-синдрому [39].

У той час як ДМ відмічається у дітей і дорослих, усі інші форми запальних міопатій переважно розвиваються у середньому віці [34, 35, 37]. Для ДМ характерним є ураження шкіри, що відіграє найважливішу роль при діагностиці захворювання, оскільки у більше ніж 50% пацієнтів вони випереджають ураження м'язів на місяці і навіть роки [36]. Виділяють атипіві варіанти ДМ, коли відсутні ознаки запалення м'язової тканини

(аміопатичний ДМ) або є лабораторні маркери ушкодження м'язової тканини, але без м'язової слабкості (гіпоміопатичний ДМ). Описані також випадки ДМ без дерматиту, коли шкірний синдром відзначається тільки на початку захворювання або зовсім відсутній [34].

Етіологія ДМ остаточно не виявлена. Приблизно у третині випадків причиною розвитку ДМ є злоякісні новоутворення, що потребує проведення ретельного онкопошуку. Найбільш частими причинами паранеопластичного ДМ є пухлини молочної залози, легень, підшлункової залози і товстої кишки [41].

Вважають, що в основі розвитку первинного ДМ лежать патологічна активація системи комплементу під дією антигенів і подальше вивільнення прозапальних цитокінів, що підвищують синтез молекул адгезії на ендотеліальних клітинах і активованих лімфоцитів (В-клітин, CD4+Т-лімфоцитів, плазмоцитів), що індукують міграцію в перимізій та ендомізій [43].

Діагностика ДМ є складною у зв'язку з труднощами диференційної діагностики, відсутністю загальноприйнятих критеріїв оцінки активності та можливістю рецидивуючого перебігу [43].

У пацієнтів із запальними міопатіями описані різні типи антитіл, визначення яких використовується для діагностики, диференційної діагностики і прогнозування відповіді на лікування [38]. АутоАТ, виявлені у пацієнтів з ДМ, класифікуються на міозит-специфічні антитіла (MSA) і антитіла, пов'язані з міозитом (MAA). MSA виявляються у 30–50% пацієнтів з ДМ. Наявність більше одного MSA у одного пацієнта реєструється рідко. АутоАТ, зокрема MSA, є одними з найважливіших біомаркерів при ДМ, інші молекули або параметри (білки, цитокіни, хемокіни і класичні лабораторні аналізи крові) використовують для спостереження за активністю захворювання або прогнозування [33]. Так, анти-Mi2 антитіла (до ядерної ДНК гелікази) відмічають у 10–20% пацієнтів з ДМ і асоціюються зі сприятливим перебігом захворювання [44], а наявність анти-TIFγ і анти-NXP-2 антитіл вказує на підвищену вірогідність паранеопластичного ДМ [45]. Крім того, анти-NXP2 антитіла дозволяють передбачити утворення кальцинатів, особливо при ювенільному ДМ [46]. У переважній більшості пацієнтів з анти-Jo-1 антитілами (до гістидил-тРНК-синтетази) розвивається інтерстиціальне ураження легень, яке асоціюється також з анти-MDA-5 антитілами. Анти-cN1A антитіла характерні для міозиту з включеннями, анти-HMGCR і анти-SRP антитіла — для некротизуючого аутоімунного міозиту [15].

Діагноз ДМ встановлюють за наявності наростаючої симетричної слабкості в проксимальних м'язах кінцівок у поєднанні з підвищенням рівня креатинфосфокінази (до 50 разів порівняно з верхньою межею норми, проте іноді рівень нормальний), типовим ураженням шкіри і системними проявами (лихоманкою, артритом/артралгі-

ями, підвищенням ШОЕ і CRP). Ураження шкіри має ключове значення для диференційної діагностики ДМ з іншими запальними міопатіями. При гістологічному дослідженні біопсату м'язів у пацієнтів з ДМ виявляють периваскулярне запалення, яке найбільш виражене у ділянці міжфасціальних септ, некроз м'язових волокон і перифасцикулярну атрофію [43].

Робочою групою International Myositis Classification Criteria Project під егідою ACR і EULAR розроблені нові класифікаційні критерії запальних міопатій. Ці критерії припускають бальну оцінку різних симптомів міопатій і дозволяють розрахувати вірогідність діагнозу міопатії (табл. 2).

Для розрахунку використовують калькулятор, представлений на сайті [www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim](http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim). Висока вірогідність запальної міопатії визначається, якщо загальний бал становить >7,5 (>8,7 за відсутності ураження шкіри). Лабораторною ознакою uszkodження м'язової тканини є підвищення активності креатинфосфокінази, хоча її рівень підвищений не завжди [48].

Слід вказати, що такі доступні в сучасній клінічній практиці тести, як електроміографія, магнітно-резонансна томографія, інші специфічні для ДМ ауто-АТ, окрім анти-Jo-1-антитіл, не були включені до нових класифікаційних критеріїв запальних міопатій [47].

Отже, ДМ діагностується за наявності типового ураження шкіри й ознак міозиту (прогресуюча симетрична слабкість в проксимальних групах м'язів у поєднанні з підвищенням активності креатинфосфокінази). Запальні міопатії асоціюються з наявністю різних антитіл, тому вивчення імунологічного профілю може не лише знайти застосування в диференційній діагностиці запаль-

них міопатій, але і дозволяє прогнозувати їх перебіг. Передбачається, що більше тестів на антитіла з'явиться в офіційних схемах діагностики й ефективної оцінки ризику ДМ.

Таким чином, використання можливостей сучасної лабораторної діагностики з урахуванням особливостей патогенезу певного захворювання необхідне як для первинної діагностики дифузних захворювань сполучної тканини, так і для моніторингу активності процесу та прогнозування його перебігу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Мясников А.Л.** (1967) Внутренние болезни: [учеб. для мед. ин-тов]. М.: Медицина, 680 с.
2. **Rees F., Doherty M., Grainge M.J. et al.** (2017) The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*, 56 (11): 1945–1961. doi.org/10.1093/rheumatology/kex260.
3. **Bengtsson A.A., Rönnblom L.** (2017) Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *J. Intern. Med.*, 281 (1): 52–64. doi.org/10.1111/joim.12529.
4. **Tsokos G.C.** (2011) Systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 365 (22): 2110–2121. doi.org/10.1056/NEJMra1100359.
5. **Illescas-Montes R., Corona-Castro C.C., Melguizo-Rodriguez L. et al.** (2019) Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology*, 158: 153–160. doi.org/10.1111/imm.13103.
6. **Oglesby A., Korves C., Laliberté F. et al.** (2014) Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl. Health Econ. Health Policy*, 12 (2): 179–190. doi.org/10.1007/s40258-014-0085-x.
7. **Liang Y., Xie S.-B., Wu C.-H. et al.** (2017) Coagulation cascade and complement system in systemic lupus erythematosus. *Oncotarget*, 9(19): 14862–14881. doi.org/10.18632/oncotarget.23206.
8. **Irure-Ventura J., López-Hoyos M.** (2022) Disease criteria of systemic lupus erythematosus (SLE); the potential role of non-criteria autoantibodies. *J. Transl. Autoimmun., eCollection 2022*. doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.100143.
9. **Carter J.B., Carter S., Saschenbrecker S. et al.** (2018) Recognition and relevance of anti-DFS70 autoantibodies in routine antinuclear autoantibodies testing at a community hospital. *Front Med. (Lausanne)*, 5: 88. doi.org/10.3389/fmed.2018.00088.
10. **Diallo M.S., Mbengue B., Seck A. et al.** (2014) Evolution of autoantibodies profile in systemic lupus erythematosus according to age and clinical manifestations. *Ann. Biol. Clin.*, 72 (3): 351–358. doi.org/10.1684/abc.2014.0963.
11. **Andreoli L., Bertias G.K., Agmon-Levin N. et al.** (2017) EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 76 (3): 476–485. doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770.
12. **Schäfer V.S., Weiß K., Krause A. et al.** (2018) Does erythrocyte sedimentation rate reflect and discriminate flare from infection in systemic lupus erythematosus? Correlation with clinical and laboratory parameters of disease activity. *Clin. Rheumatol.*, 37 (7): 1835–1844. doi.org/10.1007/s10067-018-4093-3.
13. **Dima A., Opris D., Jurcut C. et al.** (2016) Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 25 (11): 1173–1179. doi.org/10.1177/0961203316651742.
14. **Stojan G., Petri M.** (2018) Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Current opinion in rheumatology*, 30(2), 144–150. doi.org/10.1097/BOR.0000000000000480.

Таблиця 2

### Класифікаційні критерії запальних міопатій [43]

Ознака	Бал
Вік дебюту захворювання від 18 до <40 років	1,6
Вік дебюту захворювання ≥40 років	2,3
Ураження м'язів	
Слабкість проксимальних м'язів рук	0,7
Слабкість проксимальних м'язів ніг	0,6
Згиначі шиї слабші, ніж розгиначі шиї	1,6
Проксимальні м'язи ніг слабші, ніж дистальні	1,5
Ураження шкіри	
Періорбітальний набряк	3,3
Папули Готтрона	2,3
Симптом Готтрона	3,4
Дисфагія або інші ознаки порушення моторики стравоходу	0,7
Лабораторні ознаки	
Креатинфосфокіназа	1,2
Анти-Jo-1	4,2
Сума балів*	0,9
Дані біопсії	
Інфільтрація ендомізії мононуклеарами, які не інфільтрують м'язове волокно	1,6
Інфільтрація перимізії або периваскулярної ділянки	1,1
Перифасцикулярна атрофія	1,7

Примітка: \*якщо проведена біопсія, отриману суму балів необхідно помножити на 0,9 і додати до балів, отриманих при описі біопсії. За відсутності ураження шкіри біопсія обов'язкова.

15. **Fanouriakis A., Kostopoulou M., Cheema K. et al.** (2020) Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 79: 713–723. doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924.
16. **Pan N., Amigues I., Lyman S. et al.** (2014) A surge in anti-dsDNA titer predicts a severe lupus flare within six months. *Lupus.*, 23 (3): 293–298. doi.org/10.1177/0961203313515763.
17. **Проценко Г.О., Дубас В.В.** (2020) Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі. *Укр. ревматол. журн.*, 4 (82): 25–34. doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15749.
18. **Aringer M., Costenbader K., Daikh D. et al.** (2019) 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 78 (9): 1151–1159. doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819.
19. **Mosca M., Costenbader K.H., Johnson S.R. et al.** (2018) How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? a multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol.*, 71 (1): 91–98. doi.org/10.1002/art.40674.
20. **Pisetsky D.S.** (2017) Antinuclear antibody testing – misunderstood or misbegotten? *Nat. Rev. Rheumatol.*, 13 (8): 495–502. doi.org/10.1038/nrrheum.2017.74.
21. **Leuchten N., Hoyer A., Brinks R. et al.** (2018) Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: A systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res.*, 70 (3): 428–438. doi.org/10.1002/acr.23292.
22. **Rana R.S., Naik B., Yadav M. et al.** (2022) Serum complements and immunoglobulin profiles in systemic lupus erythematosus patients: An observational study at a teaching hospital. *J. Family Med. Prim. Care*, 11(2): 608–613. doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\_960\_21.
23. **Capocchi R., Puxeddu I., Pratesi F. et al.** (2020) New biomarkers in SLE: from bench to bedside. *Rheumatology*, 59: 12–18. doi.org/10.1093/rheumatology/keaa484.
24. **Denton C.P., Khanna D.** (2017) Systemic sclerosis. *Lancet (London, England)*, 390(10103): 1685–1699. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
25. **Pasero G., Marson P.** (2004) Hippocrates and rheumatology. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 22 (6): 687–689.
26. **Коваленко В.М., Шуба Н.М.** (ред.) (2013) Національний підручник з ревматології. МОПІОН, Київ, 678 с.
27. **van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al.** (2013) 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.*, 72 (11): 1747–1755. doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424.
28. **Varga J., Trojanowska M., Kuwana M.** (2017) Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities. *J. Scleroderma Relat. Disord.*, 2 (3): 137–152. doi.org/10.5301/jrsd.5000249.
29. **Berger M., Steen V.D.** (2017) Role of anti-receptor autoantibodies in pathophysiology of scleroderma. *Autoimmun. Rev.*, 16 (10): 1029–1035. doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.019.
30. **Pattanaik D., Brown M., Postlethwaite B.C. et al.** (2015) Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Front Immunol.*, 6: 272. doi.org/10.3389/fimmu.2015.00272.
31. **Емельянова О.И., Гонтарь И.П., Русанова О.А. и др.** (2019) Диагностическое значение показателей церулоплазмينا при системной склеродермии. *Мед. Иммунология*, 21 (2): 351–358.
32. **Cutolo M., Soldano S., Smith V.** (2019) Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert review of clinical immunology*, 15(7): 753–764. doi.org/10.1080/1744666X.2019.1614915.
33. **Cruellas M.G., Viana V., Levy-Neto M. et al.** (2013). Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 68(7): 909–914. doi.org/10.6061/clinics/2013(07)04.
34. **Schmidt J.** (2018) Current classification and management of inflammatory myopathies. *J. Neuromuscul. Dis.*, 5 (2): 109–129. doi.org/10.3233/JND-180308.
35. **Dalakas M.C.** (2015) Inflammatory muscle diseases. *N. Engl. J. Med.*, 372 (18): 1734–1747. doi.org/10.1056/NEJMra1402225.
36. **Lundberg I.E., Fujimoto M., Vencovsky Aggarwal J.R. et al.** (2021) Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 7: 86. doi.org/10.1038/s41572-021-00321-x.
37. **Tomaras S., Kekow J., Feist E.** (2020) Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 145 (13): 903–910. doi.org/10.1055/a-1018-3008.
38. **Loarce-Martos J., Lilleker J.B., Parker M. et al.** (2021) Polymyositis: is there anything left? A retrospective diagnostic review from a tertiary myositis centre. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60 (7): 3398–3403. doi.org/10.1093/rheumatology/keaa801.
39. **DeWane M.E., Waldman R., Lu J.** (2020) Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(2): 267–281. doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.1309.
40. **Bendewald M.J., Wetter D.A., Li X. et al.** (2010) Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch. dermatol.*, 146 (1): 26–30. doi.org/10.1001/archdermatol.2009.328.
41. **Madan V., Chinoy H., Griffiths C.E. et al.** (2009) Defining cancer risk in dermatomyositis. Part I. Clinical and experimental dermatology, 34(4): 451–455. doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03216.x.
42. **Zhang L., Wang G.C., Ma L. et al.** (2012) Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review. *Clin. Cardiol.*, 35 (11): 686–691. doi.org/10.1002/clc.22026.
43. **Cobos G.A., Femia A., Vleugels R.A.** (2020) Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. *American journal of clinical dermatology*, 21(3): 339–353. doi.org/10.1007/s40257-020-00502-6.
44. **Waldman R., DeWane M. E., Lu J.** (2020) Dermatomyositis: Diagnosis and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(2): 283–296. doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.105.
45. **Trallero-Araguás E., Rodrigo-Pendás J.Á., Selva-O'Callaghan A. et al.** (2012) Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*, 64(2): 523–532. doi.org/10.1002/art.33379.
46. **Gunawardena H., Wedderburn L.R., Chinoy H. et al., Juvenile Dermatomyositis Research Group, UK and Ireland** (2009) Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis and rheumatism*, 60(6): 1807–1814. doi.org/10.1002/art.24547.
47. **Marasandra Ramesh H., Gude S.S., Venugopal S. et al.** (2022) The Role of Myositis-Specific Autoantibodies in the Dermatomyositis Spectrum. *Cureus*, 14(3): e22978. doi.org/10.7759/cureus.22978.
48. **Bottai M., Tjärnlund A., Santoni G. et al.** International Myositis Classification Criteria Project consortium, the Euromyositis register and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland) (2017) EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD open*, 3(2): e000507. doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000507.
49. **Giacomelli R., Afeltra A., Alunno A. et al.** (2019) Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmunity reviews*, 18(1), 93–106. doi.org/10.1016/j.autrev.2018.08.003.



## FEATURES OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF COLLAGEN DISEASES

L.V. Viunitska<sup>1</sup>, T.I. Gavrilenko<sup>2</sup>,  
O.A. Pidgaina<sup>2</sup>, N.O. Ryzhkova<sup>2</sup>,  
G.O. Protsenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P.L. Shupyk National University of Health Care  
of Ukraine

<sup>2</sup>State University «NNC «Institute of Cardiology  
named after Acad. M.D. Strazheska» National  
Academy of Sciences of Ukraine

**Abstract.** In the article the review of modern possibilities of laboratory diagnostics of diffuse diseases of connective tissue and recommendation is presented on application of corresponding

laboratory methods for establishment of diagnosis, monitoring of activity and prognostication of flow of disease, estimation of efficiency of treatment of patients with collagen diseases.

**Keywords:** laboratory diagnostics, collagen diseases, systemic lupus erythematosus, scleroderma, dermatomyositis.

### Адреса для листування:

Підгайна Олена Анатоліївна  
03151, Київ, вул. Святослава Хороброго, 5  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка  
М.Д. Стражеска» НАМН України»  
E-mail: imunikas@gmail.com  
Тел. (Viber, WhatsApp): +38 (067) 716-60-37

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### ВООЗ прийняла нову номенклатуру моноклональних антитіл

Визначаючи необхідність удосконалення номенклатури моноклональних антитіл, яких наразі синтезовано понад 800, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) наприкінці 2021 р. представила нову систему класифікації (INN Working Document 21-531).

#### Назви-підказки

Завдяки загальноприйнятій методиці визначення назв нових діючих речовин фармацевти та медици орієнтуються в них завдяки характерним «родовим» частинам складних найменувань (stems), наприклад:

- фрагментом «-вір» маркують противірусні засоби, наприклад, ацикловір, озельтамівір, ритонавір;
- інгібітори тирозин-кінази можна розпізнати за закінченням на «-тиніб» (імаїніб, сунітініб, сорафеніб);
- сартанами називають блокатори рецепторів ангіотензину 2-го типу (валсартан, ірбесартан, кандесартан).

Донедавна препарати моноклональних антитіл можна було впізнати завдяки наявності у назві родового позначення «-маб». Зазначимо відразу, що для запобігання загрозам для постмаркетингового нагляду усі раніше надані назви зберуться, проте нові будуть складати за новою системою, яка описана нижче.

#### Деякі слова про систему міжнародних непатентованих назв (МНН)

Непатентовані назви, які є унікальними та загальноновизначеними для всіх фармацевтичних речовин, призначаються в рамках Програми міжнародних непатентованих назв ВООЗ. Відповідну експертну групу започатковано у 1953 р. У 1991 р. запроваджено першу систему номенклатури моноклональних антитіл. У подальшому її удосконалювали, але в якості «родової» частинки всіх назв використовували склад «-маб». На сьогодні відомо 879 МНН, що містять його у назвах (Guimaraes Koch S.S. et al., 2022). Через таку велику кількість назв, що

закінчуються на «-маб» розробка нових МНН стала проблемою. Вирішення потребувало питання призначення назви, яка була б інформативною, короткою та прийнятною на слух (Robertson J.S. et al., 2019).

Переглянуту систему було схвалено та прийнято ВООЗ у жовтні 2021 р., зокрема, узгоджено радикальне рішення припинити використання добре відомої частинки «-маб» у найменуванні нових препаратів на основі антитіл і в майбутньому замінити її чотирма новими: «-таг», «-барт», «-міг» та «-мент»:

- 1-ша група — «-таг» — для немодифікованих імуноглобулінів;
- 2-га група — «-барт» — штучних антитіл;
- 3-тя група — «-міг» — мультиспецифічних імуноглобулінів;
- 4-та група — «-мент» — усіх моноспецифічних конструкцій, які не містять домену Fc.

Інфікси (морфеми всередині кореня) у новій номенклатурі в основному залишаються колишніми. Їх перелік доповнено лише частково.

Нову номенклатуру буде відповідно скориговано для кон'югатів «антитіло — лікарський засіб», які зазвичай використовуються в терапії пацієнтів з пухлинами. Це означає, що в майбутньому нове антитіло буде називатися згідно з оновленою номенклатурою, а кон'югована діюча речовина збереже свою назву. З іншого боку, нова схема найменування не застосовується до клітинних терапевтичних засобів, таких як клітини CAR-T, навіть якщо їх позаклітинний домен складається з фрагмента антитіла. ВООЗ визначила власну номенклатуру МНН для клітинної терапії.

#### Список використаної літератури

1. Guimaraes Koch S.S., Thorpe R., Kawasaki N. et al. (2022) International nonproprietary names for monoclonal antibodies: an evolving nomenclature system. *MAbs*. Jan-Dec; 14(1): 2075078. doi: 10.1080/19420862.2022.2075078. PMID: 35584276; PMCID: PMC9122354.
2. Robertson J.S., Chui W.K., Genazzani A.A. et al. (2019) The INN global nomenclature of biological medicines: A continuous challenge. *Biologicals*, Jul; 60: 15-23. doi: 10.1016/j.biologicals.2019.05.006. Epub 2019 May 23. PMID: 31130314.

За матеріалами [www.who.int/](http://www.who.int/);  
[www.ama-assn.org](http://www.ama-assn.org)