

**М. С. Опанасенко, Л. І. Леванда, О. В. Терешкович, Б. М. Конік, О. Е. Кшановський,
М. І. Калениченко, Є. В. Климець, Р. С. Демус, В. І. Борисова, В. Б. Бичковський,
І. М. Купчак, О. К. Обремська**

УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ПЛЕВРИ ЯК ДЕБЮТ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

ПОРАЖЕНИЕ ЛЁГКИХ И ПЛЕВРЫ КАК ДЕБЮТ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**Н. С. Опанасенко, Л. И. Леванда, А. В. Терешкович, Б. Н. Коник,
А. Э. Кшановский, М. И. Калениченко, Е. В. Климець, Р. С. Демус,
В. И. Борисова, В. Б. Бичковский, И. М. Купчак, О. К. Обремская**

Резюме

Цель исследования — анализ особенностей впервые диагностированных случаев системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) с поражением лёгких и плевры в дебюте.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ впервые выявленных 27 случаев СЗСТ (женщин — 18, мужчин — 9). Пациенты были госпитализированы со следующими диагнозами: диссеминированное заболевание лёгких (ДЗЛ) — 7, ДЗЛ, осложнённое односторонним плевритом — 6, ДЗЛ, осложнённое двухсторонним плевритом — 1, ДЗЛ, осложнённое односторонним плевритом и внутригрудной лимфаденопатией — 1, плеврит односторонний — 3, плеврит двухсторонний — 5, плеврит с перикардитом — 4.

Результаты. Признаки кардиопатии наблюдались у 23 больных, поражение почек разной степени выраженности — у 27, анемия — у 19, увеличение СОЭ — у 26. У 25 пациентов проведены видеоторакоскопические биопсии поражённых тканей, у 2 — эндоскопические. В биоптатах плевры, перикарда и лёгких выявлены патоморфологические признаки васкулита и интерстициального пневмонита. С целью серологической диагностики СЗСТ определены антинуклеарные антитела: положительные изменения выявлены у 24 больных, в 3 случаях отрицательные результаты связаны с предыдущим приёмом глюкокортикостероидов перед госпитализацией.

На основе суммарной оценки были диагностированы следующие СЗСТ: системная красная волчанка — 5, системная склеродермия — 3, синдром Шегрена — 1, недифференцированное заболевание соединительной ткани — 7. Системные васкулиты диагностированы у 11 пациентов, из них гранулематоз Вегенера — у 3, синдром Гудпасчера — у 2, узелковый периартериит — у 2, микроскопический полиангиит — у 1, геморрагический васкулит — у 3.

Заключение. Практикование проведения лечения «ex juvantibus» представляется недопустимым, поскольку это приводит к отсрочиванию установления правильного клинического диагноза. Своевременное установление вида СЗСТ способствует выявлению ранних предикторов.

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, поражение лёгких и плевры.

Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 1, С. 14–17.

Опанасенко Микола Степанович

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Зав. відділом торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики

Д. мед. н., професор

10, вул. М. Амосова, Київ, 03680, Україна

Tel. 380672718511, opanasenko@ifp.kiev.ua

LUNG AND PLEURAL LESIONS AS AN ONSET OF SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

**M. S. Opanasenko, L. I. Levanda, O. V. Tereshkovich, B. M. Konik,
O. E. Kshanovsky, M. I. Kalenichenko, E. V. Klimets, R. S. Demus,
V. I. Borysova, V. B. Buchkovsky, I. M. Kupchak, O. K. Obremaska**

Abstract

Aim: to analyze newly diagnosed cases of systemic connective tissue diseases (SCTD), primarily manifested by lung and pleura lesions.

Materials and methods. The retrospective analysis of 27 newly diagnosed cases of SCTD has been performed (women — 18 (66,7 %), men — 9 (33,3 %)). The patients were hospitalized with the following diagnoses: disseminated lung disease (DLD) — 7 (25,9 %), DLD with unilateral pleurisy — 6 (22,3 %), DLD with bilateral pleurisy — 1 (3,7%), DLD with unilateral pleurisy and thoracic lymphadenopathy — 1 (3,7%), unilateral pleurisy — 3 (11,1 %), bilateral pleurisy — 5 (18,5 %), pleurisy with pericarditis — 4 (14,8 %) cases.

Results. Heart disorders have been observed in 23, kidney disorders in different stages — in 27, anemia — in 19, increased ESR — in 26 cases. Videothoracoscopy assisted biopsy has been performed in 25 patients, endoscopic — in 2 patients. In biopsy samples of pleura, pericardium and lung morphological signs of vasculitis and interstitial pneumonitis were determined. Serum SCTD antinuclear antibodies were detected in 24 patients. In 3 patients negative results were due to corticosteroid treatment, which preceded hospitalization.

According to all data the following SCTD were diagnosed: systemic lupus erythematosus — 5, systemic scleroderma — 3, Sjogren syndrome — 1, undifferentiated connective tissue disease — 7 cases. Systemic vasculitis was diagnosed in 11 patients: Wegener's granulomatosis — 3, Goodpasture's syndrome — 2, periarteritis nodosa — 2, micropolyangiitis — 1, hemorrhagic vasculitis — 3 cases.

Conclusion. "Ex juvantibus" treatment approach is unacceptable since it delays correct diagnosis establishment. Timely SCTD type determining improves a detection of early predictors.

Key words: systemic disease of connective tissue, lesions of lungs and pleura, videothoracoscopy biopsy.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 1:14–17.

Mykola S. Opanasenko

National institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine

Head of thoracic surgery and invasive
methods of diagnosing department

Doctor of medicine, professor

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv

Tel. 380672718511, opanasenko@ifp.kiev.ua

Діагностика системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ) є важким завданням, враховуючи різноманітність симптомів, наявність атипичних форм, одночасне поєднання ознак декількох хвороб, а також рідкість

деяких із них. Дебютувати СЗСТ можуть зі схожих клінічних проявів ураження будь-яких органів і систем, тому перш ніж звернутися до профільних фахівців, такі пацієнти зазвичай обстежуються у лікарів інших спеціальностей, що призводить до труднощів у встановленні правильного клінічного діагнозу та на кінцевому етапі призводить до призначення неадекватного лікування і невтішного прогнозу [2].

© Опанасенко М. С., Леванда Л. І., Терешкович О. В., Конік Б. М., Кшановський О. Е., Калениченко М. І., Климець Є. В., Демус Р. С., Борисова В. І., Бичковський В. Б., Купчак І. М., Обремська О. К., 2016

За поширеністю СЗСТ разом з іншими ревматичними хворобами займають 3-тє місце в загальній структурі соматичних хвороб після хвороб органів кровооборота та шлунково-кишкового тракту, охоплюючи понад 4 млн (8 %) населення світу. Одне з провідних місць у пацієнтів з СЗСТ в клініці даної патології займає ураження легень, яке характеризується втягненням в процес дихальних шляхів, судин, альвеол, інтерстицію, плеври, має схильність до двобічного розповсюдження і проявляється пневмонітами, розвитком дифузного і базального пневмосклерозу, фіброзуючого альвеоліту, легеневої гіпертензії, розвитком бронхообструктивного синдрому і затяжних або рецидивуючих плевритів [1, 4].

За даними літератури патологія органів дихання займає при системному червоному вовчаку 40,0–90,0 %, системній склеродермії — 30,0–90,0 %, дерматомиозиті — 5,0–23,0 %, системних васкулітах (вузликовий периартеріт, синдром Черджа-Стросса, гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера) до 97,0 %, ревматоїдному артриті — 1,0–60,0 %, синдромі Шарпа — до 67,0 %, ревматизмі — 1,0–2,6 %, хворобі Шегрена — 3,6 % [4, 6, 10]. Як видно, статистичні показники безумовно відображають масштаб проблеми.

Крім того, за останні роки відмічається збільшення кількості пацієнтів із СЗСТ серед всіх вікових категорій і основною причиною цього є значно більша можливість їх діагностики, що свідчить про те, що дана проблема представляє великий інтерес як у науковому плані, так і в практичному відношенні і зумовлена, перш за все, надзвичайно важливою медико-соціальною значимістю даної групи хвороб, оскільки:

- СЗСТ, в більшості випадків, мають хронічний прогресуючий перебіг та системний характер ураження з залученням в патологічний процес життєво важливих органів з розвитком їх недостатності;

- СЗСТ мають негативний вплив на працездатність хворої людини, знижуючи тим самим їх матеріальну забезпеченість;

- СЗСТ знижують якість життя на фоні зміни фізичного, психологічного, емоційного і соціального благополуччя;

- СЗСТ знижують тривалість життя із-за виникаючих ускладнень, багато з яких мають летальний характер;

- СЗСТ мають високу «вартість» хвороби для пацієнта, його сім'ї та держави, оскільки існує потреба в проведенні тривалого, часто пожиттєвого, лікування з систематичним моніторингом ефективності та безпечності терапії. Тому, надзвичайно важливою є увага до первинної складності діагностичного процесу СЗСТ, адже недостатньо зібраний анамнез, непомітність або невираженість патогномонічних скарг і симптомів захворювання, рідкісні нозологічні форми, обмежена можливість провести спеціальні лабораторні дослідження чи інструментальні обстеження, неточне або неправильне трактування результатів додаткових методів обстеження, недостатньо об'єктивна патоморфологічна верифікація діагнозу, а іноді небажання займатися «важким» пацієнтом призводять до швидкої та ранньої інвалідизації і навіть летальності [1, 2, 4, 10].

Мета дослідження — аналіз особливостей вперше діагностованих випадків системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ) з ураженням легень і плеври в дебюті.

Матеріали і методи

Нами проведено ретроспективний аналіз вперше діагностованих 27 випадків СЗСТ у пацієнтів, що знаходилися на лікуванні на базі відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики НІФП НАМНУ протягом 2010–2015 рр. Серед хворих переважали жінки — 18 (66,7 %), чоловіків було — 9 (33,3 %). У віці: 20–29 років було — 3 (11,1 %) хворих, 30–39 років — 10 (37,1 %), 40–49 років — 8 (29,6 %), 50–59 років — 5 (18,5 %), старше 60 років — 1 (3,7 %). Таким чином, СЗСТ частіше діагностувалися у хворих працездатного та репродуктивного віку — 26 (96,3 %), що посилює соціальні проблеми цих хвороб.

Дані пацієнти були госпіталізовані з наступними діагнозами: дисеміноване захворювання легень (ДЗЛ) — 7 (25,9 %) пацієнтів, ДЗЛ, ускладнене одностороннім плевритом — 6 (22,3 %), ДЗЛ, ускладнене двобічним плевритом — 1 (3,7 %), ДЗЛ, ускладнене одностороннім плевритом і внутрішньогрудною лімфаденопатією — 1 (3,7 %), плеврит односторонній — 3 (11,1 %), плеврит двобічний — 5 (18,5 %), плеврит з перикардитом — 4 (14,8 %).

Як видно, більшість пацієнтів (17 — 62,9 %) мали ураження декількох видів тканин, що опосередковано свідчить про тривалість та системність патологічного процесу.

Всім хворим в передопераційному періоді було проведено загально-клінічне обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням ниркових показників, коагулограма), спіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини з болюсним в/в підсиленням, ЕКГ (діагностування порушень електричної провідності та порушень ритму серця), доплерехокардіографічне дослідження (з метою вивчення стану камер серця і клапанного апарату, наявності систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, вираженості легеневої гіпертензії)

З метою гістологічної верифікації СЗСТ були проведені інвазивні втручання, а саме відеоторакоскопічні (ВТС) біопсії та ендобронхіальні (EBUS) біопсії. Види оперативних втручань представлені в таблиці.

Таблиця

Види оперативних втручань у пацієнтів з ІХС

Операції	Кількість
ВТС біопсія плеври з однієї сторони	3 (11,1 %)
ВТС біопсія плеври з двох сторін поетапно	2 (7,4 %)
ВТС біопсія плеври з двох сторін одномоментно	3 (11,1 %)
ВТС біопсія плеври з фенестрацією перикарду та його фенестрацією	4 (14,8 %)
ВТС біопсія легень	5 (18,5 %)
ВТС біопсія легень і плеври	7 (25,9 %)
ВТС біопсія легень, плеври і внутрішньогрудних лімфовузлів	1 (3,7 %)
EBUS-біопсія легень	2 (7,4 %)

У 25 (92,6 %) хворих були проведені ВТС-оперативні втручання, в 2 (7,4 %) випадках — ендоскопічні із-за важкості стану пацієнтів.

З метою серологічної діагностики СЗСТ проведено визначення антинуклеарних антитіл (АНА). За отриманими результатами позитивні результати були виявлені у 24 (88,9 %) хворих. В 3 (11,1 %) випадках негативні результати були пов'язані з попереднім прийомом глюкокортикостероїдів, призначеними з приводу супутньої патології.

В подальшому верифікація кожного випадку СЗСТ проводилася разом з ревматологом на основі додаткових імунологічних досліджень та відповідної кількості діагностичних критеріїв, наведених у міжнародних та вітчизняних протоколах.

Результати та обговорення

Розширення можливостей імунологічних досліджень на сучасному етапі стало важливим підґрунтям для діагностики СЗСТ, що одразу відобразилося на динаміці виявлення даної патології. Так, за даними нашого спостереження, статистика невтішна (показана на рис.).

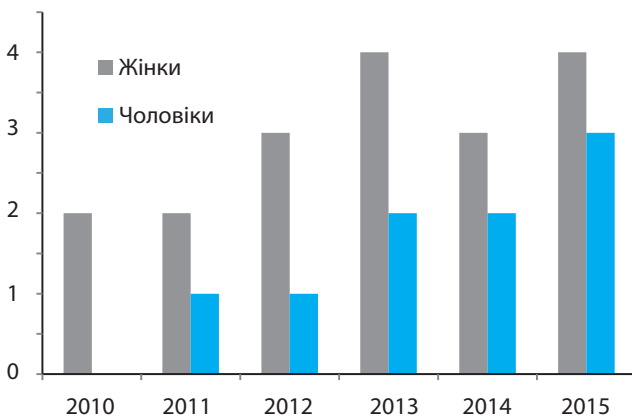


Рис. Динаміка діагностування СЗСТ протягом 2010–2015 рр.

На даній діаграмі показано переконливе збільшення СЗСТ з кожним роком, що повинно насторожувати та привертати увагу лікарів, щоразу коли клінічна картина хвороби не відповідає чітким критеріям ураження тієї чи іншої системи.

Проте, незважаючи на переконливі успіхи клінічної медицини у розробці нових сучасних методів дослідження, проблема первинної діагностики СЗСТ залишається актуальною. Серед пацієнтів, що були направлені на лікування до відділення, 15 (55,5 %) попередньо проходили лікування за місцем проживання з приводу наступних нозологій: саркоїдозу — 3 (11,1 %) хворих, туберкульозу — 5 (18,5 %), серцевої недостатності — 4 (14,8 %), хронічного плевриту — 1 (3,7 %), пневмонії після гайморитомії — 1 (3,7 %), інтерстиціальної пневмонії — 1 (3,7 %).

Вражає те, що лікування було розпочато лише на фоні обмежених клініко-рентгенологічних даних і не було проведено жодного специфічного дослідження для підтвердження кураторного випадку. Тільки після отримання негативної динаміки від проведеної терапії, пацієнти були направлені для подальшого дообстеження.

За загальноприйнятими принципами обстеження, прийнятими в нашій клініці, кожному госпіталізованому пацієнту було проведено ЕхоКГ-дослідження та виявлені наступні зміни:

- незначна недостатність мітрального клапану, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ — 5 (18,5 %) випадків;
- незначна недостатність мітрального і трикуспідального клапанів, ознаки гіпертрофії ЛШ зі зниженою ФВ — 8 (29,6 %) пацієнтів;
- недостатність мітрального і трикуспідального клапанів, ознаки гіпертрофії ЛШ зі зниженою ФВ та ознаками діастолічної дисфункції за I типом — 2 (7,4 %) хворих.

За результатами ЕКГ-дослідження порушення провідності мало місце у 5 (18,5 %) госпіталізованих, порушення ритму — 3 (11,1 %) хворих. Як видно, ознаки кардіопатії виявлені у 23 (85,1 %) пацієнтів, але суб'єктивних відчуттів вони не давали і не погіршували якість життя хворих.

Серед ниркових уражень зафіксовані такі порушення: підвищення рівня креатиніну, незначна протеїнурія — 5 (18,5 %) хворих, підвищення рівня креатиніну, мікрогематурія, протеїнурія — 12 (44,5 %), підвищення рівня креатиніну, макрогематурія, протеїнурія — 8 (29,6 %), підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня калію, макрогематурія, масивна протеїнурія — 2 (7,4 %). Набряковий синдром визначався у 16 (59,2 %) пацієнтів. Результати нашого дослідження показують, що в тій чи іншій мірі ураження нирок виявлено у всіх 100 % спостережень.

Маємо відмітити, що серед інших клініко-лабораторних порушень мали місце анемія у 19 (70,3 %) хворих та підвищення ШОЕ — у 26 (96,3 %) випадках.

В процесі своєї практичної діяльності ми переконалися, що вперше виявлені хворі з сукупним ураженням дихальної, серцево-судинної систем та нирок без наявності в анамнезі хронічного ураження будь-якої з них повинні розглядатися, як група ризику щодо подальшої діагностики СЗСТ.

Також вважаємо за необхідність навести цікавий факт. Серед наших пацієнтів в 11 (40,7 %) випадках в анамнезі відзначалися проблеми зі щитовидною залозою (ЩЗ). Спроба корекції тиреоїдних порушень лише заміною терапією або тиреостатиками майже у всіх пацієнтів була невдалою і викликала погіршення загального стану, тому в основному вони знаходилися на рівні спостереження. Ця ситуація нас зацікавила і ми провели інформаційний пошук. За даними літератури тиреоїдна дисфункція (ТД) визначається приблизно у 50 % хворих з СЗСТ. Найчастішою формою ТД при СЗСТ є гіпотиреоз як клінічний, так і субклінічний. Поширення ТД у хворих на СЗСТ багато в чому залежить від регіональних особливостей споживання йоду. Одночасна наявність СЗСТ і ТД прискорює перебіг захворювання, підсилює клініко-лабораторні прояви СЗСТ й сповільнює розвиток ремісії. Тому при СЗСТ необхідно проводити ретельну клінічну, інструментальну й лабораторну діагностику стану ЩЗ [3].

За результатами аналізу власних випадків виявлення СЗСТ можливість ураження сполучної тканини була запідозрена у 21 (77,7 %) хворого ще на етапі збору анамнезу та результатами лабораторних і рентгенологічних досліджень. У 6 (22,3 %) пацієнтів про наявність

СЗСТ змусили задуматися результати гістологічного дослідження. І, при більш ретельному опитуванні, були виявлені симптоми, притаманні СЗСТ, які не мали особливої вираженості та значно не порушували загальний стан хворих, а маніфестували лише після вірусних чи бактеріальних інфекцій, стресу, інсоляції, переохолодження, тому сприймалися пацієнтами, як нормальний реконвалісцентний або адаптаційний період.

З метою серологічної діагностики СЗСТ всім пацієнтам було проведено визначення антинуклеарних антитіл (АНА), як первинний етап виявлення проблеми [5, 7, 8, 9]. Дане дослідження включає 2 теста: метод непрямой імунофлюоресценції (якісний аналіз) і імуноферментний метод (кількісний аналіз) та дозволяє виключити хибно-негативні результати тестування при системних захворюваннях. АНА позитивний результат дає можливість визначитися з подальшою лабораторною діагностикою по дослідженню інших антитіл до ядерних і клітинних структур, що має важливе діагностичне і клінічне значення та визначає тактику дообстеження і лікування.

Не менш важливим методом діагностики є гістологічна верифікація діагнозу. Нами було проведено 19 біопсій плеври, 15 біопсій легень, 4 біопсії перикарду та 1 біопсія внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. В біоптатах плеври, перикарду та легень виявлені патоморфологічні ознаки васкуліту та інтерстиціального пневмоніту. Васкулітне ураження характеризувалося деструктивно-проліферативними процесами в стінках судин з фібриноїдним некрозом, тромбозом і розвитком аневризми уражених судин, крововиливами в паренхіму легень, серозних оболонки. *Інтерстиціальний пневмоніт* характеризувався продуктивними і склеротичними змінами міжальвеолярних перетинок, інфільтрацією їх лімфоїдними і плазматичними клітинами з частковою або повною облітерацією. У внутрішньогрудних лімфатичних вузлів було виявлено реактивні зміни.

За результатами проведених досліджень всі хворі були проконсультовані ревматологом та додатково

дообстежені, згідно наданих рекомендацій.

На основі сумарної оцінки клініко-лабораторних даних, серологічних та патогістологічних досліджень були діагностовані наступні СЗСТ:

- системний червоний вовчак — 5 (18,5 %) пацієнтів;
- системна склеродермія — 3 (11,1 %);
- системні васкуліти — 11 (40,7 %), серед яких гранулематоз Вегенера становив — 3 (11,1 %), синдром Гудпасчера — 2 (7,4 %), вузликовий периартеріт — 2 (7,4 %), мікроскопічний поліангіт — 1 (3,7 %), геморагічний васкуліт — 3 (11,1 %);
- синдром Шегрена — 1 (3,7 %) пацієнт;
- недиференційоване захворювання сполучної тканини — 7 (25,9 %) хворих. Даним терміном визначають стани, що характеризуються клінічними проявами аутоімунних процесів з наявністю позитивних АНА, але при цьому не мають достатньої сукупності симптомів, які дозволяють достовірно діагностувати конкретне захворювання сполучної тканини. Так, чотирьом пацієнтам, враховуючи клінічну картину, одразу була призначена імунотерапія, двом трохи згодом, а один знаходиться під ретельним наглядом профільних спеціалістів протягом майже 2 років.

Своєчасне встановлення виду СЗСТ сприяє виявленню ранніх предикторів первинних та вторинних імунопатологічних синдромів та дозволяє попередити формування імунозалежних ускладнень, шляхом адекватно призначеного, патогенетично обґрунтованого лікування.

Заклучення

Наведена нами інформація свідчить про необхідність знання проблеми первинної діагностики СЗСТ. Кожен діагноз СЗСТ є індивідуалізованим та «тяжким», оскільки визначає лікування і прогноз. Недопустимо практикування проведення лікування «ex juvantibus», адже це призводить до відтермінування встановлення правильного клінічного діагнозу та інвалідації, а іноді, навіть не залишає шансу врятувати життя хворого

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко, В. М. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб [Текст] / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба, Г. В. Гайко, М. О. Корж. — Київ: Здоров'я, 2004. — 214 с.
2. Корнев, Б. П. Поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани [Текст] / Б. П. Корнев, Е. Н. Попова, Е. А. Коган // Врач. — 2000. — № 9. — С. 22–25.
3. Ребров, Б. О. Системні захворювання сполучної тканини і тиреоїдна дисфункція [Текст] / Б. О. Ребров, Г. Б. Благодаренко, О. О. Реброва // Український ревматологічний журнал. — 2010. — № 4 (42). — С. 64–69.
4. Системні хвороби сполучної тканини: досвід роботи [Текст] / В. В. Чоп'як [та ін.] // Український ревматологічний журнал. — 2009. — № 2 (36). — С. 15–21.
5. Чоп'як, В. В. Імунодіагностичні та імунотерапевтичні підходи в ревматологічній практиці [Текст] / В. В. Чоп'як // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2009. — № 10 (29). — С. 28–34.
6. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials [Text] / D. T. Felson [et al.] // Arth. Rheum. — 2011. — Vol. 63. — P. 573–586.
7. Danchenko, N. O. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden [Text] / N. O. Danchenko, J. A. Satia, M. S. Anthony // Lupus. — 2006. — Vol. 15(5). — P. 308–318.
8. Hyrich, K. L. Anti-tumor necrosis factor (alpha) therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety [Text] / K. L. Hyrich, A. J. Silman, K. D. Watson, D. P. Symmons // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — Vol. 63. — P. 1538–1543.
9. Shoenfeld, Y. EASI — The European Autoimmunity Standardization Initiative: a new initiative that can contribute to agreed diagnostic models of diagnosing autoimmune disorders throughout Europe [Text] / Y. Shoenfeld, R. Cervera, M. Haass // An. of the N. Y. Academy of Sciences. — 2007. — Vol. 11(09). — P. 138–144.
10. Watts, R. A. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United [Text] / R. A. Watts, S. E. Lane, G. I. Bentham, D. G. Scott // Arth. Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 414–419.

REFERENCES

1. Kovalenko VM, Shuba NM, Gayko GV, Korzh MO. Nomenclature, classification, diagnostic criteria and treatment programs rheumatic diseases. Kyiv: Zdorovya. 2004;214 p.
2. Kornev BP, Popova YeN, Kogan YeA. Porazheniye legkikh pri sistemnykh zabolovaniyakh soyedinitel'noy tkani (Lesions of the lungs in systemic connective tissue diseases). Vrach. 2000;No 9:22–25.
3. Rebrov BO, Blagodarenko GB, Rebrova OO. Systemni zakhvoryuvannya spoluchnoy tkanyu i tyreoidna dysfunktsiya (Systemic connective tissue disease and thyroid dysfunction). Ukrayinskyy revmatologichnyy zhurnal. 2010;No 4(42):64–69.
4. Chopyak VV, et al. Systemni khvoroby spoluchnoy tkanyu: dosvid roboty (Systemic connective tissue diseases: experience). Ukrayinskyy revmatologichnyy zhurnal. 2009;No 2(36):15–21.
5. Chopyak VV. Imunodiagnostychni ta imunoterapevtychni pidkhody v revmatologichnyi praktytsi (Immunodiagnostic and immunotherapy approaches in rheumatologic practice). Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. 2009;No 10(29):28–34.
6. Felson DT, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arth. Rheum. 2011;63:573–586.
7. Danchenko NO, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus. 2006;15(5):308–318.
8. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumor necrosis factor (alpha) therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. Ann. Rheum. Dis. 2004;63:1538–1543.
9. Shoenfeld Y, Cervera R, Haass M. EASI — The European Autoimmunity Standardization Initiative: a new initiative that can contribute to agreed diagnostic models of diagnosing autoimmune disorders throughout Europe. An. of the N. Y. Academy of Sciences. 2007;11(09):138–144.
10. Watts RA, Lane SE, Bentham GI, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United. Arth. Rheum. 2000;43:414–419.