

**Міністерство охорони здоров'я України**  
**Харківський національний медичний університет**

# **РЕВМАТОЛОГІЯ**

Навчальний посібник

для студентів медичного факультету вищих медичних навчальних закладів

III-IV рівнів акредитації МОЗ України,

лікарів-інтернів терапевтичного профілю, сімейних лікарів

за редакцією академіка НАМН України, д.мед.н., професора О.М. Біловола

Харків

ХНМУ

2018

УДК 616-0077

Р32

Затверджено на засіданні Вченої  
Ради ХНМУ 19.04.2018

Протокол №4

**Колектив авторів:** О.М.Біловол, І.І. Князькова, В.В.Златкіна,  
В.П.Денісенко, В.Д. Немцова, Ільченко І.А., Кірієнко О.М., Корнейчук В.І.,  
Чумакова К.В.

**Рецензенти:**

Завідуючий кафедрою терапії, ревматології та клінічної фармакології  
ХМАПО, доктор медичних наук, професор **Олексій Анатолійович  
Опарін**

завідуючий відділом клінічної фармакології та фармакогенетики  
неінфекційних захворювань ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т.  
Малої НАМН України», доктор медичних наук **Юрій Степанович Рудик**

**Бібліографія:**

Ревматологія/під редакцією О.М.Біловола. Харків: Изд-во ХНМУ,  
2018....с.

Посібник віддзеркалює сучасні принципи сучасної класифікації,  
діагностики та ведення багатьох хвороб ревматологічного профілю.  
Представлена детальна інформація щодо основних гострих станів в  
ревматології, що можуть зустрічатися в практичній діяльності лікаря  
загальної практики. Надані алгоритми первинної допомоги та ведення  
хворого при таких ситуаціях.

УДК 616-0077

© ХНМУ,2018,© О.М.Біловол, І.І. Князькова, В.В.Златкіна,  
В.П.Денісенко, В.Д. Немцова, Ільченко І.А., Кірієнко О.М., Корнейчук В.І.,  
Чумакова К.В., 2018

Ревматологія є важливою складовою внутрішньої медицини, приймаючи до уваги велике медико-соціальне значення захворювань кістково-м'язової системи, які є одними з найпоширеніших патологій сучасності. Згідно Міжнародної класифікації хвороб X перегляду, до ревматичних хвороб належать біля 100 нозологічних одиниць. Потреба у вільному орієнтуванні у найважливіших питаннях ревматології, а також актуальність хронічних ревматичних захворювань з позицій загальної лікарської практики обумовлена також і тим, що лише правильна і своєчасна діагностика зможе забезпечити успіх лікування даної категорії хворих.

Даний посібник містить відомості з основних питань ревматології, що необхідні для глибшого розуміння тактики ведення хворих ревматологічного профілю з урахуванням сучасних змін стратегічних підходів до лікування та діагностики ряду хвороб. Особлива увага надана гострим та невідкладним станам, які можуть зустрітися при перебігу ревматичних захворювань на догоспітальному етапі, приведені чіткі алгоритми діагностики та надання допомоги в таких випадках. Викладені в посібнику відомості базуються на останніх вітчизняних та міжнародних рекомендаціях та протоколах ведення ревматологічних хворих, даних доказової медицини, у тому числі досвіді використання препаратів біологічної дії.

Зручно сформовані схеми, таблиці та алгоритми дозволять не тільки практикуючим лікарям, а й студентам швидко знайти відповідь на питання та засвоїти матеріал.

Представлений навчальний посібник з ревматології є сучасним методичним виданням, підготовленим авторитетним висококваліфікованим авторським колективом.

Бажаємо, щоб дане видання сприяло покращенню знань та умінь в галузі ревматологічних захворювань особливо лікарями первинної ланки. Автори готові уважно розглянути та будуть вдячні за усі побажання та пропозиції.

**О.М. Біловол**

Дійсний член (академік) НАМН України, доктор медичних наук, професор, професор кафедри клінічної фармакології Харківського національного медичного університету, Заслужений діяч науки і техніки України, Заслужений лікар України.

## ЗМІСТ

<b>Зміст</b>	<b>Сторінки</b>
<b>РОЗДІЛ 1: Гостра ревматична лихоманка</b>	<b>4</b>
<b>РОЗДІЛ 2: Подагра.</b>	<b>44</b>
<b>РОЗДІЛ 3: Системний червоний вовчак</b>	<b>50</b>
<b>РОЗДІЛ 4: Системна склеродермія</b>	<b>68</b>
<b>РОЗДІЛ 5: Дерматоміозит</b>	<b>80</b>
<b>РОЗДІЛ 6: Системні васкуліти</b>	<b>91</b>
<b>РОЗДІЛ 7: Анкілозуючий спондилоартрит</b>	<b>119</b>
<b>РОЗДІЛ 8: Реактивні артрити</b>	<b>142</b>
<b>РОЗДІЛ 9: Ревматоїдний артрит</b>	<b>155</b>
<b>РОЗДІЛ 10: Osteoартроз</b>	<b>169</b>

## РЕВМАТИЧНА ЛИХОМАНКА

**Історія.** Гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) (табл. 1) (за колишньою термінологією - ревматизм) є одним з найдавніших захворювань людства. Так, ще Гіппократ (460 - 377 рр. до н. е.) описав клінічну картину гострого ревматичного поліартриту і зазначив факт переважного розвитку захворювання в осіб молодого віку. Vaillou (1538 – 1616 рр.) першим описав відмінності гострого артрити від подагри. Т. Сіденгам (1624 – 1668 рр.) описав хорею, але не пов'язував її з ГРЛ.

У 1812 р. Ч. Уеллс встановив взаємозв'язок між ревматизмом і кардитом і вперше описав підшкірні вузлики. У 1836 р. Ж. Буйо і Г.І. Сокольський опублікували класичні праці, згідно з якими ревматизм був виділений у самостійне захворювання, що передбачає ураження серця. Однак лише в 1880 р. встановили зв'язок між болем у горлі і ревматичною лихоманкою. С.П. Боткін був першим, хто у своїх лекціях відмітив зв'язок ревматизму зі стрептококовою інфекцією, помітивши зв'язок хвороби зі скарлатиною. У подальшому ГРЛ залишалася предметом поглибленого вивчення великої плеяди дослідників : Л. Ашоффа, В.Т. Талалаєва, О.А. Киселя, Т. Джонса, М.Д. Стражеска та ін.

**Таблиця 1.**

### Термінологія

Гостра ревматична лихоманка	Післяінфекційне ускладнення А-стрептококового тонзиліту (ангіни) або фарингіту у вигляді системного запального захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією в серцево-судинній системі (кардит), суглобах (мігруючий поліартрит), мозку (хорея) і шкірі (кільцеподібна еритема, ревматичні вузлики), розвивається у схильних осіб, головним чином молодого віку (7-15 років), у зв'язку з аутоімунною відповіддю організму на антигени стрептокока і перехресною реактивністю зі схожими аутоантигенами тканин людини, що уражаються (феномен молекулярної мімікрії)
Повторна ревматична	Розглядається як новий епізод ГРЛ (але не рецидив першого), проявляється переважно кардитом, рідше

лихоманка	кардитом і поліартритом, рідко хореею
Хронічна ревматична хвороба серця (ХРХС)	Захворювання, що характеризується ураженням клапанів серця у вигляді постзапального крайового фіброзу клапанних стулок або пороку серця (недостатність і/або стеноз), що сформувалися після перенесеної ГРЛ

**Епідеміологія.** За узагальненими даними ВООЗ, у світі в даний час на ревматичну хворобу серця страждає близько 30 млн людей, і у 2015 р. ревматична хвороба серця стала причиною 305 000 випадків смерті, з яких 60 % були передчасними (тобто відбулися у віці до 70 років), хоча внаслідок неповних даних у багатьох країнах ці цифри є значною мірою не точними. Незважаючи на наявність ефективних заходів профілактики і лікування, частка смертності від ревматичної хвороби серця в загальній глобальній смертності за період з 2000 по 2015 р. суттєво не змінилася.

ГРЛ і ХРХС реєструються у всіх країнах світу і в різних кліматично-географічних зонах. Найбільш високий рівень ХРХС в регіонах Африки, Південно-Східної Азії і Західної частини Тихого океану - у 2015 р. на ці регіони припадало 84 % усіх випадків захворювання і, за оцінками, 80 % всіх випадків смерті від ревматичної хвороби серця. Найвищий рівень поширеності відзначається в Індії, регіоні Південно-Східної Азії, на які припадає близько 27 % усіх випадків захворювання у світі. В регіоні західної частині Тихого океану основна частина тягаря ревматичної хвороби серця припадає на Китай і корінне населення Австралії, Нової Зеландії і острівних держав Тихого океану. В регіоні східного Середземномор'я ревматична хвороба серця реєструється частіше, в основному в Єгипті, Судані і Ємені. Однак в цілому внаслідок відсутності надійних і достовірних даних у більшості регіонів регіональний тягар ревматичної хвороби серця може бути недооцінений.

У даний час щорічна захворюваність становить від <0,5 на 100 000 в країнах з високим рівнем доходу до >100 на 100 000 в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Відмічено, що щорічно у світі реєструється близько 500 000 нових випадків захворювання та близько 230 000 смертей, викликаних захворюванням у глобальному масштабі. ГРЛ і її ускладнення у вигляді ХРХС, як і раніше, є серйозною проблемою охорони здоров'я

країн з низьким і середнім рівнем доходу, тоді як у країнах Західної Європи і Північної Америки реєструються окремі випадки захворювання. Таке зниження захворюваності обумовлене поліпшенням соціально-економічних умов, гігієни, полегшенням доступу до медичної допомоги і антибіотикотерапією.

Аналіз результатів проведених багатоцентрових досліджень, здійснюваних під егідою Американської асоціації серця (АНА), Всесвітньої федерації серця (WHF), виконаних в останні роки, дозволяє стверджувати, що ГРЛ, як і раніше, залишається однією з актуальних проблем для більшості країн світу. Така статистика підтверджує постулат J. Rotta про те, що ГРЛ і ХРХС не зникнуть, поки  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А (БСГА) циркулює серед населення, а людська популяція нашої планети не зможе бути позбавлена від стрептокока цієї групи, щонайменше, протягом найближчих декількох десятиліть.

Для оптимізації первинної діагностики ГРЛ пропонується використовувати підхід, запропонований в австралійських національних рекомендаціях, який дозволяє оцінити кожного представника тієї чи іншої популяції з позиції ризику розвитку ГРЛ. До популяції низького ризику пропонується відносити таку : при реєстрації захворюваності ГРЛ  $<2$  на 100 000 дитячого населення (у віці 5-14 років) або частоти ХРХС в загальній популяції менше 1 випадку на 1000 населення. Діти, які не відносяться до популяції низького ризику, повинні бути віднесені до помірною або високого ризику.

## **Патофізіологія**

Ревматична лихоманка викликається БСГА. Встановлено, що ГРЛ розвивається після інфекції верхніх дихальних шляхів (фарингіт, тонзиліт), а також скарлатини.

БСГА відноситься до грампозитивних факультативно-анаеробних мікроорганізмів. Клітинна стінка БСГА має складну структуру і складається з капсули, білків клітинної стінки (M-, T- і R- антигени), групового полісахариду (N- ацетилглюкозамін і рамноза), мукопептиду (N- ацетилглюкозамін, N- ацетилмуранова кислота, аланін, глутамінова кислота, лізин, гліцин) і цитоплазматичної мембрани. Потенціал «ревматогенності» БСГА-штамів визначається M- протеїном або антифагоцитарним компонентом клітинної стінки бактерій. Капсула,

утворена гіалуроновою кислотою (високомолекулярним полімером, що містить N-ацетилглюкозамін і глюкуронову кислоту), відноситься до факторів вірулентності і забезпечує (поряд з М- протеїном) стійкість БГСА до фагоцитозу. М-протеїн є провідним фактором захисту БГСА від фагоцитозу, визначаючи тим самим вірулентність збудника. Відомо 124 М-серотипа БГСА. Причому відзначені певні епідеміологічні асоціації різних М-типів з тими чи іншими клінічними синдромами.

Важливо відзначити, що БГА може продукувати екзоферменти - продукти метаболізму, які володіють цитотоксичними і антигенними властивостями. До них відносять стрептолізин-О і S, стрептокіназу, гіалуронідазу, дезоксирибонуклеазу В (ДНК-аза В) та ін. Встановлено, що стрептолізин-О і -S, які викликають лізис еритроцитів, мають здатність пошкоджувати мембрани інших клітин, а також мембрани лізосом. Останнє призводить до вивільнення кислих гідролаз, що викликають запальну реакцію. Відзначено кардіотоксичність стрептолізину-О. В експерименті продемонстровано, що стрептолізин-S при повторному внутрішньосуглобовому введенні викликає артрит. Під впливом гіалуронідази відбувається деполімеризація гіалуронової кислоти, що сприяє пошкодженню основної речовини сполучної тканини. Стрептокіназа, у свою чергу, активує кінінову систему, яка бере участь у розвитку запалення. Слід зазначити, що на вплив вищезгаданих ферментів макроорганізм виробляє антистрептококові антитіла, які беруть участь у патогенезі захворювання.

На мал. 1 підсумований патогенез ГРЛ і ХРХС. Клінічні прояви реакції організму і ступінь її вираженості визначаються чутливістю до інфекційного агента, вірулентністю штамів «ревматогенного» А-стрептококу і наявністю сприятливих умов. Передбачається, що комбінований гуморальний і клітинно-опосередкована імунна відповідь запускається у відповідь на бактеріальні антигени, які перехресно реагують з тканинами людини, зокрема, серця, суглобів, шкіри і центральної нервової системи за допомогою молекулярної мімікрії. Остання є основним патогенетичним механізмом реалізації стрептококової інфекції при ГРЛ: антитіла, що утворюються до антигенів стрептококу реагують з аутоантигенами хазяїна. Крім того, М-протеїн має властивості суперантигена, що індукує аутоімунну відповідь. Причому аутоімунні реакції зберігаються після елімінації БГСА і його антигенів з макроорганізму. Набута аутоімунна відповідь може бути посилена



наступним інфікуванням «ревматогенними» БСГА-штамами, що містять перехресно-реактивні епітопи. Повторні атаки ГРЛ, що виникають під впливом «ревматогенних» БГСА-штамів, посилюють структурні зміни клапанів і ведуть до формування ревматичних пороків серця.

Слід зазначити значення спадкової схильності до цієї хвороби і подальшого розвитку ХРХС. Так, лише у 0,3 – 3 % пацієнтів з гострим стрептококовим фарингітом розвивається ГРЛ. Встановлено, що з підвищеним ризиком розвитку захворювання асоціюється наявність молекули головного комплексу гістосумісності II класу (HLA-DR4, HLA-DR53). Експериментально встановлено здатність БГСА індукувати масивну експресію генів цитокінів, апоптозу і цитотоксичності, активувати макрофаги як за класичним, так і з альтернативним механізмом. Дослідження з виявлення генетичних маркерів схильності до ГРЛ тривають.

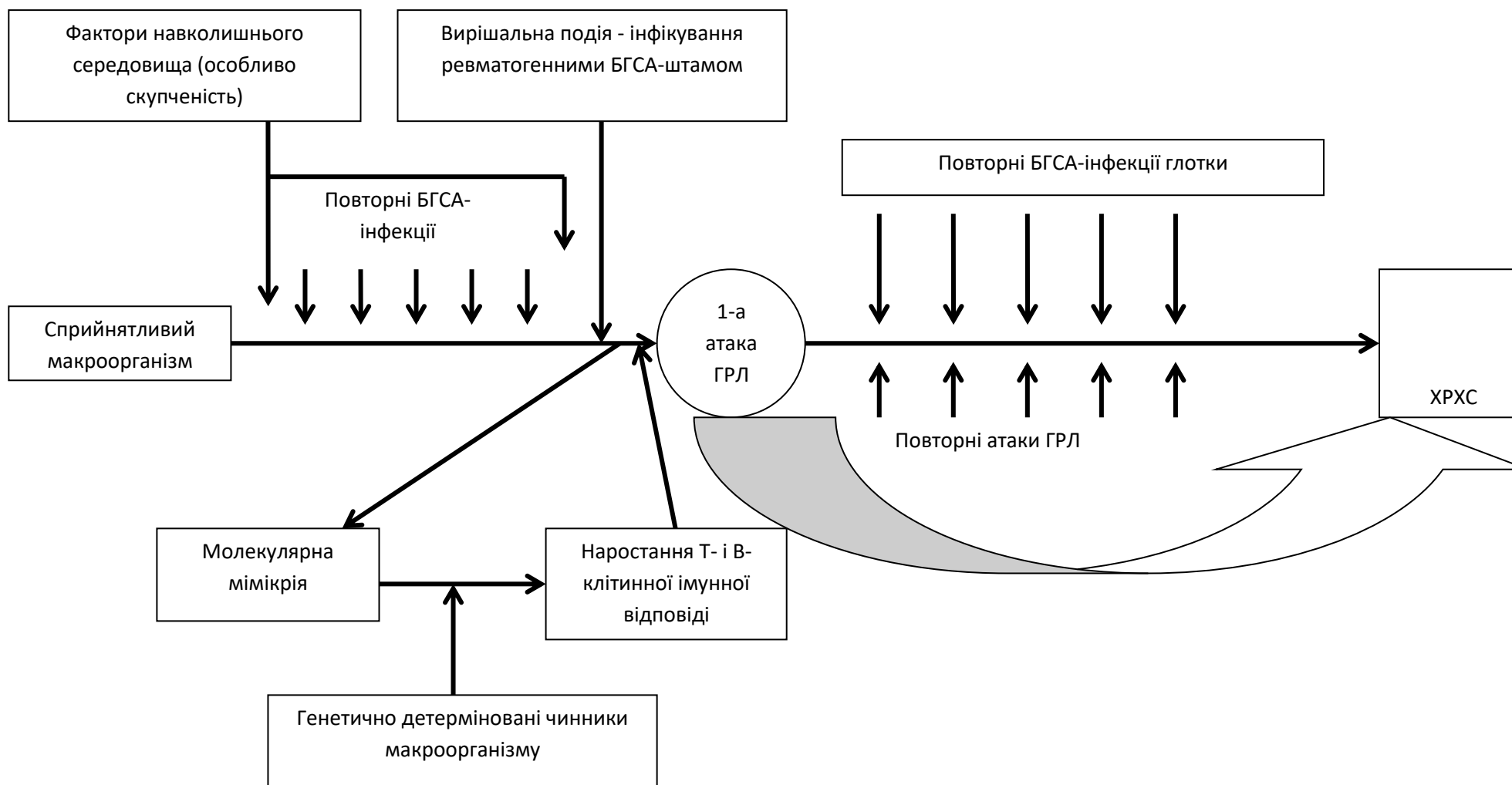
Виділяють 4 стадії змін сполучної тканини при ГРЛ:

- мукоїдне набухання (дифузний набряк і дезорганізація колагенових волокон сполучної тканини - оборотний процес), тривалістю 1-2 міс.;
- фібриноїдний некроз (просочування тканин білками плазми і лімфоцитами з утворенням фібриноїду; може настати розпад колагенових волокон - фібриноїдний некроз) - незворотній процес;
- проліферативна стадія (стадія гранулематозу) - формування гранулем Ашоф-Талалаєва - патогномонічна ознака ревматичного кардиту (гістіоцити, лімфоцити, моноцити, тучні і плазматичні клітини скупчуються навколо колагенових волокон, що розпадаються);
- стадія склерозу (клітини гранульоми переходять у фібробласти і розвивається рубець, тобто формується порок серця).

Особливо слід підкреслити можливість зворотного розвитку патологічного процесу у фазі мукоїдного набухання, у той час як фібриноїдні зміни являли собою вже незворотню дезорганізацію сполучної тканини. Саме тому надзвичайно важлива рання діагностика ГРЛ і швидкий початок інтенсивного терапевтичного впливу, здатного забезпечити успішний результат захворювання.

Цикл формування і рубцювання гранульоми займає у середньому 3-4 міс. Улюблена локалізація патологічного процесу - мітральний клапан, рідше - аортальний і тристулковий. Результатом вищеописаних процесів є кардіосклероз.

До числа неспецифічних, але важливих для патогенезу і морфогенезу ГРЛ відносяться зміни судин мікроциркуляторного русла, які виявляються у всіх органах. У суглобових тканинах при клінічно вираженому ревматичному поліартриті спостерігаються прояви дезорганізації сполучної тканини, ексудативне запалення, васкуліт.



Мал. 1. Схема патогенезу гострої ревматичної лихоманки (ГРЛ) і хронічної ревматичної хвороби серця (ХРХС). Скорочення: БГСА – β-гемолітичний стрептокок групи А

Особливістю ревматичного ураження суглобів є оборотність процесу не тільки у фазі мукоїдного набухання, але і у початкових стадіях фібриноїдних змін.

Патологічним субстратом малої хореї є зміна клітин смугастого тіла, субталамічних ядер, кори головного мозку і мозочка. Ураження шкіри і підшкірної жирової клітковини проявляється ознаками васкуліту, ендотеліозу і осередкової запальної інфільтрації.

### Клінічна картина

Клінічна картина ГРЛ відрізняється великою різноманітністю. Причому відзначаються відмінності за гостротою, характером перебігу, ступенем ураження серцево-судинної системи і залучення в патологічний процес інших органів і систем. Зазвичай ГРЛ розвивається через 2-3 тиж (рідко менше 1 або більше 5 тиж) після тонзиліту/фарингіту стрептококової етіології. Цей період протікає або безсимптомно, або з ознаками тривалої реконвалесценції (слабкість, нездужання, субфебрильна температура). Далі йде клінічно розгорнута стадія захворювання. Критерії ГРЛ (Jones T., American Heart Association) представлені в таб. 2, 3.

**Таблиця. 2.**

### Великі клінічні прояви (критерії) ГРЛ

Клінічні прояви	Характеристика
Артрит*	<p>Найбільш поширений симптом ГРЛ (відзначається у 75 % випадків при першій атаці).</p> <p>Ураження великих і середніх суглобів (зазвичай колінних, ліктьових, гомілковостопних і променезап'ясткових); рідше дрібних суглобів кистей, стоп.</p> <p>Відзначаються виражені артралгії, почервоніння шкіри над суглобами, припухлість періартикулярних тканин, обмеження руху в уражених суглобах; у ряді випадків можлива наявність тільки різко вираженої «летючої»</p>

	<p>поліартралгії.</p> <p>Поліартрит зазвичай має мігруючий характер - протягом 1-3 діб у одних суглобах явища запалення повністю зникають, а в інших - з'являються.</p> <p>Ознаки скупчення випоту в суглобовій порожнині зазвичай відсутні.</p> <p>Рентгенологічні зміни в суглобах відсутні.</p> <p>Швидкий зворотний розвиток при призначенні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) - зазвичай відповідь протягом 3 днів.</p> <p>При ранньому призначенні НПЗП можлива наявність моно артриту.</p> <p>Відсутність деформацій.</p>
Кардит	<p>Зустрічається у 40-80 % хворих. Кардит зазвичай маніфестує як вальвуліт, виявляється за наявністю аускультативних ознак мітральної регургітації або рідше аортальної регургітації. Він може бути відповідальним за гостру і хронічну дисфункцію міокарда та гострий перикардит. Важливою є та обставина, що ані міокардит, ані перикардит не спостерігається без вальвуліту; у разі відсутності даних залучення клапанного апарату, слід розглянути інші (неревматичні) причини.</p> <p>Є ряд ознак гострого кардиту, які відзначаються при фізикальному обстеженні пацієнта з початковим епізодом ревматичної лихоманки.</p> <p>1. Наявність шумів у серці:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- систолічний шум над верхівкою, що не змінюється при зміні положення тіла і при диханні;</li> <li>- мезодіастолічний шум над верхівкою - частіше вислуховується при ревмокардиті, що супроводжується мітральною регургітацією, йде за III тоном і найкраще виявляється у положенні</li> </ul>

	<p>пацієнта лежачи на лівому боці при затримці дихання на вдиху;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- протодіастолічний шум, що дме, затухаючий, вислуховується уздовж лівого краю грудини після глибокого видиху в положенні хворого з нахилом уперед.</li></ul> <p>Оскільки вальвуліт може бути транзиторним, доцільна повторна аускультация. Незважаючи на те, що гострий кардит може призвести до блискавичного набряку легень, у значної частини пацієнтів кардит є субклінічним, створюючи умови для формування пороку мітрального або аортального клапана, який проявляється через роки або десятиріччя.</p> <p>2. Ознаки збільшення серця у хворих без анамнестичних даних про ревматичну лихоманку або істотне збільшення - у пацієнтів з попередньою ХРХС.</p> <p>3. Перикардит проявляється шумом тертя перикарда, випотом у порожнину перикарда, даними електрокардіографії, ехокардіографії. Наявність перикардиту може заважати вислуховуванню шумів у серці.</p> <p>Ревматична етіологія, як правило, підтверджується при ехокардіографії (див. нижче).</p> <p>4. Ознаки хронічної серцевої недостатності (ХСН) у дитини або молодого дорослого при відсутності інших видимих причин для її розвитку. Тяжкість дисфункції лівого шлуночка, навіть у гострому періоді, більше корелює зі ступенем вальвуліту, ніж з ураженням міокарда. Ревматичний міокардит при збереженій функції лівого шлуночка не асоціюється з рівнем підвищення тропоніну, що спостерігається при вірусних міокардитах.</p> <p>Тяжкість серцевої недостатності при ГРЛ вторинна по відношенню до змін кардіогемодинаміки внаслідок мітральної регургітації, а не по відношенню до</p>
--	--

	<p>міокардиту.</p> <p>Поворотний ревмокардит відзначається з дуже високою частотою при наступних атаках ревматичної лихоманки. Про поворотний ревмокардит слід думати при появі перикардиту, зміні шумової картини серця і збільшенні розмірів серцевого силуету.</p>
Хорея	<p>Розвивається у 1 – 3 % пацієнтів з ГРЛ. Для хореї характерна пентада симптомів, описана Томасом Сіденгамом:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Множинні, насильницькі рухи (гіперкінези) м'язів обличчя, тулуба, кінцівок.</li> <li>2. М'язова гіпотонія, аж до в'ялості м'язів, з імітацією паралічів (псевдопараліч).</li> <li>3. Стато-координаційні порушення (порушення почерку і ходи).</li> <li>4. Судинна дистонія.</li> <li>5. Психопатологічні явища (емоційна лабільність, порушення сну).</li> </ol> <p>Найчастіше зустрічається у підлітків і жінок (рідко після 20 років).</p> <p>Може асоціюватися з дратівливістю і депресією.</p> <p>Хорея може виникнути після тривалого латентного періоду (3-4 міс. і більше після перенесеного БСГА-тонзиліту/фарингіту) і часто спостерігається без інших симптомів.</p> <p>У переважній більшості випадків минають протягом 6 міс. (як правило, протягом 6 тиж.), хоча в окремих випадках може тривати до 3 років.</p> <p>Може повторитися у жінок під час вагітності.</p> <p>Хорея має сильний взаємозв'язок з кардитом **, тому ехокардіографія має важливе діагностичне значення у всіх пацієнтів з хореєю, незалежно від наявності шумів у серці. Виявлення кардиту (при відсутності клінічних ознак) при ехокардіографії підтверджує діагноз хореї як</p>

	<p>прояву ГРЛ. Навіть при відсутності ехокардіографічних ознак кардиту, пацієнтів з хоресою слід розглядати як таких, що мають ризик подальшого ураження серця. Тому таким пацієнтам необхідна вторинна профілактика, а також ретельне спостереження щодо подальшого розвитку ХРХС.</p>
<p>Підшкірні вузлики</p>	<p>Рідкісний (2 %), але високоспецифічний прояв ГРЛ.</p> <p>Знаходяться неглибоко під шкірою: округлі, щільні, малорухомі утворення розмірами від декількох міліметрів до 1 см, безболісні або трохи чутливі при пальпації. Шкіра над ними не змінена, легко зміщується.</p> <p>Розташовуються групами (по 2-4 у кожній) на розгинальній поверхні уражених суглобів.</p> <p>Дрібні вузлики зникають через кілька днів (до 1-2 тиж.); великі можуть зберігатися до 1-2 міс. Залишкових рубцевих змін після себе не залишають.</p> <p>Гістологічно схожі з гранулемою Ашоф-Талалаєва.</p> <p>Підшкірні вузлики зазвичай виявляються у пацієнтів з помірним або важким кардитом.</p>
<p>Кільцеподібна еритема</p>	<p>Виявляється у 4 – 17 % хворих на ГРЛ. Характеризується появою еритематозних плям з блідим центром і нерівними краями на шкірі бічних відділів грудної клітки, живота, шиї, внутрішньої поверхні проксимальних ділянок кінцівок (але не на обличчі!).</p> <p>Елементи не виступають над поверхнею шкіри і не супроводжуються сверблячкою.</p> <p>Легко зникають при натисканні.</p> <p>Еритема виникає швидко і має транзиторний, мігруючий характер.</p> <p>Безслідно зникають, не залишаючи пігментації.</p> <p>В основі кільцеподібної еритеми лежить шкірний</p>



	васкуліт або вазомоторна реакція.
--	-----------------------------------

*Примітки: \* ГРЛ завжди слід розглядати при диференційній діагностиці у пацієнтів з артритом у групах високого ризику.*

*\*\* Під час недавнього спалаху ГРЛ у США у 71% пацієнтів з хореею був кардит. Незважаючи на те, що кардит, який виявляється клінічно, збільшує ризик розвитку ХРХС, за даними ехокардіографії приблизно у 25 % пацієнтів з «чистою» хореею надалі розвинулася ХРХС. Відмічено, що у 50 % хворих з хореею без шумів у серці є дані мітральної регургітації при ехокардіографії.*

**Таблиця. 3.**

### **Малі клінічні прояви (критерії) ГРЛ**

<b>Клінічні прояви</b>	<b>Опис</b>
<b>Артралгія</b>	ГРЛ передбачається, що артралгія характеризується властивостями, що подібні ревматичному поліартриту (мігруючий характер, ураження великих суглобів).  При наявності поліартриту як «великих» критеріїв, поліартралгія не може вважатися «малим» критерієм.  У пацієнтів з болем у суглобах, яка не характерна для ГРЛ, слід розглянути альтернативний діагноз.
<b>Лихоманка</b>	У більшості випадків ГРЛ супроводжується лихоманкою (за винятком хореї).  Лихоманка, також як артрит і артралгія, як правило, швидко реагують на терапію саліцилатами/НПЗП.
<b>Підвищення гострофазових показників</b>	Збільшення ШОЕ (>30 мм/год) і С-реактивного протеїну в сироватці крові $\geq 2$ N.  ШОЕ при ГРЛ, як правило, залишається підвищеним >4 тиж. і далі протягом 3-6 міс, незважаючи на набагато меншу тривалість

	<p>симптомів.</p> <p>Концентрація С-реактивного протеїну в сироватці крові збільшується швидше, ніж ШОЕ і знижується також швидше з припиненням атаки ГРЛ.</p>
<p>Подовження інтервалу PR</p>	<p>Електрокардіограма (ЕКГ) реєструється у всіх випадках при підозрі на ГРЛ.</p> <p>Інтервал PR збільшується зазвичай з віком, тому при аналізі враховується з поправкою на вік. У нормі верхні значення наступні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- вік 3-12 років: 0,16 сек;</li> <li>- вік 12-16 років: 0,18 сек;</li> <li>- вік 17 і більше років: 0,20 сек;</li> </ul> <p>Подовження інтервалу PR іноді відзначається у нормі, проте цей показник у наступні кілька днів і тижнів може бути корисною діагностичною ознакою ГРЛ у тих випадках, коли клінічні ознаки не є остаточними.</p> <p>NB: У таких випадках може бути корисною повторна реєстрація ЕКГ через 1-2 міс.</p> <p>За відсутності клінічних або ехокардіографічних ознак кардиту, блокада другого або третього ступеня, що супроводжується іншими клінічними проявами ГРЛ, підтримує останню.</p> <p>У разі, якщо наявність кардиту підтверджується «великим» критерієм (клінічно і/або при ехокардіографії), подовження інтервалу PR у цього пацієнта не може розглядатися як додатковим «малим» критерій.</p>
<p>Ознаки мітральної і/або аортальної</p>	<p>Ознаки клапанної регургітації при ревматичному вальвуліте перераховані нижче.</p>

регургітації при доплерехокардіографії	
---	--

*Примітки: \* Під час спалаху ГРЛ у США (1994 р.) у 32 % пацієнтів відзначені порушення атріовентрикулярної провідності, звичайно подовження інтервалу PR.*

### **Лабораторна та інструментальна діагностика**

Для підтвердження клінічних ознак ГРЛ потрібне підтвердження БСГА-інфекції. З цією метою застосовуються експрес-тести для виявлення антигенів. Вони дозволяють визначати БСГА-антиген протягом 5 - 7 хв і мають високу специфічність і чутливість (чутливість - 65-80 %, специфічність - 95%) (мал. 2).



**Мал. 2.** Експрес-тест для діагностики стрептокової інфекції

Діагноз БСГА-тонзиліту/фарингіту повинен бути підтверджений мікробіологічними дослідженням мазку з поверхні мигдалин і/або задньої стінки глотки. Слід підкреслити, що до моменту розвитку ГРЛ у мазках із зіву БСГА може не визначатися. Є дані про те, що БСГА виділяється у мазках із зіву менш ніж у 5 - 10 % випадків ГРЛ.

У даний час розроблений і апробований на великій групі пацієнтів клінічний алгоритм, що дозволяє при першому огляді хворого припустити наявність БСГА-інфекції глотки і, відповідно, вирішити питання щодо призначення емпіричної антимікробної терапії при неможливості виконання мікробіологічного дослідження (табл. 8).

**Визначення титрів антистрептококових антитіл**  
(антистрептолізин-О, анти-дезоксирибонуклеаза В, антистрептокіназа;

антистрептогіалуронідаза). У пацієнтів з поточною БГСА-інфекцією глотки визначення титру антистрептолізину-О (АСЛ-О) може бути малоінформативною. Так, збільшення титру АСЛ-О починається до кінця 2-го тижня і досягає максимуму на 4-5-му тижні від початку хвороби, тобто у період, коли клінічна симптоматика БГСА-тонзиліту/фарингіту практично повністю регресує. Разом з тим підвищення титрів антистрептококових антитіл в динаміці є свідченням недавно перенесеної А-стрептококової інфекції глотки, що є важливим у діагностиці ГРЛ. При відсутності відповіді на стрептококовий антиген в поєднанні з негативними даними мікробіологічного дослідження діагноз ГРЛ видається малоімовірним. Разом із тим рівень стрептококових антитіл може бути нормальним, якщо між початком ГРЛ та проведенням дослідження пройшло більше 2 міс. Найчастіше це спостерігають у хворих з ревматичною хоресою, а також у пацієнтів з пізнім ревматичним кардитом.

Крім того, нормальні значення цього показника варіюють у залежності від віку пацієнта, географічного положення регіону і сезону.

Гострофазові показники, такі як С-реактивний протеїн і швидкість осідання еритроцитів, як правило, підвищуються і допомагають при моніторингу активності захворювання.

**Ехокардіографія.** До широкого впровадження ехокардіографії діагностика ревмокардиту спиралась лише на клінічні ознаки вальвуліту або перикардиту, що підтримуються радіографічними доказами кардіомегалії. Сьогодні всім пацієнтам з підозрою або встановленою ревматичною лихоманкою слід проводити ехокардіографію для підтвердження кардиту

**Ехокардіографічні критерії** (доплерографія) Американської асоціації серця (2012 р. ) наступні:

**Патологічна митральна регургіація** - 4 критерії (всі 4 повинні бути):

- візуалізація як мінімум у 2 проєкціях;
- довжина струменя регургіації  $\geq 2$  см, щонайменше, в 1 проєкції;
- пікова швидкість регургіації  $> 3$  м/с;
- пансистолічний струмінь регургіації, як мінімум, при 1 скороченні.

**Патологічна аортальна регургітація** - 4 критерії (всі 4 повинні бути):

- візуалізація, як мінімум у 2 проєкціях;
- довжина струменя регургітації  $\geq 1$  см, щонайменше, в 1 проєкції;
- пікова швидкість регургітації  $> 3$  м/с;
- пансистолічний струмінь регургітації, як мінімум при 1 скороченні.

**Ехокардіографічні (морфологічні) ознаки ревматичного вальвуліту:**

Гостре ураження мітрального клапана :

- дилатація кільця;
- подовження хорд;
- розрив хорди з розвитком важкої мітральної регургітації («бовтається» стулка);
- крайове пролабування передньої (рідше - задньої) стулки;
- нерівномірні вузликові крайові утворення на стулці.

**Зміни мітрального клапана при ХРХС (не спостерігається при гострому кардиті):**

- потовщення стулок;
- укорочення і зрощення хорд;
- обмеження рухливості стулок;
- кальцифікація.

**Зміни аортального клапана при гострому кардиті або ХРХС:**

- нерівномірне або осередкове потовщення стулок;
- незмикання стулок;
- обмеження рухливості стулок;
- пролапс стулки.

Таким чином, ехокардіографія дозволяє досить швидко підтвердити наявність або відсутність кардиту і виділити групи пацієнтів з більш сприятливим прогнозом, у яких потрібний більш короткий курс вторинної профілактики. Крім того, цей метод дозволяє проводити монторинг

структурно-функціонального стану серця у подальшому. Слід підкреслити, що ехокардіографія є доступним методом для груп населення з високим ризиком ГРЛ.

**Рентгенографія органів грудної клітки** дозволяє визначити кардіомегалію і ознаки легеневого венозного застою.

**Електрокардіографія** допомагає в діагностиці кардиту і дозволяє виявити подовження інтервалу PR (табл. 3). Можуть відзначатися порушення ритму і провідності: минуца атріо-вентрикулярна блокада I - II ступеня, екстрасистолія, зміни зубця T (від зменшення амплітуди до появи негативних зубців T). Зміни на електрокардіограмі швидко зникають у процесі лікування. У разі розвитку ревмокардиту на тлі сформованого клапанного пороку серця, електрокардіограма відображає зміни, характерні для цієї вади.

### Діагностика

Для діагностики ГРЛ застосовуються критерії Джонса, які неодноразово переглядалися експертами Американської асоціації серця (АНА, 1956; 1965; 1984; 1992) і експертами ВООЗ (1988; 2003) (табл. 4).

**Таблиця. 4.**

### Модифіковані критерії Джонса для діагностики ГРЛ (1992)

Критерії	Опис
«Великі»	Кардит Поліартрит Хорея Кільцеподібна еритема Підшкірні ревматичні вузлики
«Малі» клінічні лабораторні	Артралгії, лихоманка (>38°C). Підвищені гострофазові параметри: ШОЕ > 30 мм/год, С-РБ ≥2 N.

інструментальні	Подовження інтервалу PR ( >0,2 с) на ЕКГ, ознаки мітральної і/або аортальної регургітації при доплер-ЕхоКГ
Дані, що підтверджують наявність попередньої А-стрептококової інфекції	Позитивна А-стрептококова культура, виділена із зівка, або позитивний тест швидкого визначення А-стрептококового антигену. Підвищені або такі, що підвищуються, титри антистрептококових антитіл (АСЛ-О, АСК, анти-ДНКаз В)

***Примітка.** Наявність 2 «великих» критеріїв або 1 «великого» і 2 «малих» в поєднанні з даними, що підтверджують наявність попередньої А-стрептококової інфекції, свідчить про високу ймовірність ГРЛ. Про повторну атаку ревматичної лихоманки (при відсутності ХРХС) слід думати при наявності 2 «великих» критеріїв або 1 «великого» і 2 «малих» в поєднанні з даними, що підтверджують наявність попередньої А-стрептококової інфекції.*

**Особливі випадки:** 1) ізольована («чиста») хорея - при виключенні інших причин (у тому числі PANDAS); 2) пізній кардит - розтягнутий у часі ( > 2 міс.) розвиток клінічних та інструментальних симптомів вальвуліту - при виключенні інших причин; 3) повторний розвиток ГРЛ на тлі ХРХС (або без неї).

Скорочення: анти-ДНКаз В - анти-дезоксирибонуклеаза В; АСЛ-О - антистрептолізин-О; С-РБ - С-реактивний білок; ЕКГ - електрокардіограма; ЕхоКГ - ехокардіографія; N - нормальне значення.

Дані клінічних досліджень останніх років спонукали експертів Американської асоціації серця до чергового перегляду критеріїв, підсумки якого були опубліковані у травні 2015 року (табл. 5). Підставою для цього стали:

- епідеміологічна ситуація з ГРЛ у різних країнах;
- клінічний поліморфізм захворювання;
- повсюдне впровадження ехокардіографії (ЕхоКГ) у широку клінічну практику.

Таблиця 5.

**Переглянуті критерії Джонса для діагностики ревматичної  
лихоманки (Американська асоціація серця, 2015)**

А. Докази попередньої БГСА-інфекції глотки для всіх груп хворих	
<b>Первинна ГРЛ</b>	2 «великих» критерії або 1 «великий» плюс 2 «малих» критерії
<b>Повторна ГРЛ</b> (при наявності в анамнезі верифікованої ГРЛ або наявної ХРХС)	2 «великих» критерії або 1 «великий» плюс 2 «малих» критерії або 3 «малих критерії»
<b>В. «Великі» критерії</b>	
<b>Популяції низького ризику</b>	<b>Популяції помірного або високого ризику</b>
Кардит клінічний і/або субклінічний	
Артрит	
Поліартрит	Моноартрит або поліартрит Поліартралгія
Хорея	
Кільцеподібна еритема	
Ревматичні вузлики	
<b>С. «Малі» критерії</b>	
<b>Популяції низького ризику</b>	<b>Популяції помірного або високого ризику</b>
Поліартралгія	Моноартралгія
Лихоманка ( $\geq 38,5$ °С)	Лихоманка ( $\geq 38$ °С)
ШОЕ $\geq 60$ мм/год і/або С-РБ $\geq 3,0$ мг/дл	ШОЕ $\geq 30$ мм/год і/або С-РБ $\geq 3,0$ мг/дл



Подовження інтервалу PR на ЕКГ з урахуванням вікових змін (якщо кардит є великим критерієм)

Зміни передбачають:

- визначення для кожного пацієнта ризику розвитку ГРЛ;
- облік епідеміологічної ситуації у регіоні його проживання;
- підтвердження зв'язку особливостей клінічної картини захворювання з перенесеною інфекцією глотки, викликаной БГСА, підтвердженого мікробіологічними та/або імунологічними методами;
- обов'язкова верифікація вальвуліту як прояву клапанного ураження за допомогою доплерехокардіографії і виділення в окрему категорію субклінічного кардиту.

Зміни, внесені у 2015 р. у критерії Джонса, полягають у наступному:

**У «великих» критеріях:**

- для популяції низького ризику: клінічний і/або субклінічний кардит; відповідно до рекомендацій Американської асоціації серця всім пацієнтам при підозрі на ГРЛ рекомендується проводити доплерехокардіографію, навіть при відсутності клінічних ознак кардиту; у сумнівних випадках рекомендується повторна ехокардіографія;
- для популяції помірної і високого ризику: також клінічний і/або субклінічний кардит і артрит - моноартрит або поліартрит, можливо, також з поліартралгією.

**У «малих» критеріях:**

- для популяції низького ризику: точно визначені параметри запалення і рівень лихоманки;
- для популяції помірної і високого ризику: моноартралгія, а також визначені параметри запалення і рівень лихоманки.

Діагноз ГРЛ у популяції вцілому з доказом попередньої БСГА-інфекції вимагає підтвердження двох «великих» критеріїв або одного «великого» і двох «малих» критеріїв - для першого епізоду захворювання.

Діагноз наступних епізодів захворювання вимагає підтвердження двох «великих» критеріїв або одного «великого» і двох «малих» критеріїв або трьох «малих» критеріїв.

У даний час ехокардіографія є основним діагностичним дослідженням, який використовується для підтвердження, діагностики і моніторингу ураження клапанів при ГРЛ, особливо у випадках субклінічного кардиту. Для субклінічного кардиту характерна відсутність аускультативних симптомів клапанної дисфункції і виявлення патології мітрального або аортального клапана при доплер-ехокардіографії (див. вище). Відзначено, що частота субклінічного кардиту становить до 17 %. Тому обґрунтованим є ствердження про необхідність проведення доплер-ехокардіографії у всіх випадках можливої або підтвердженої ГРЛ.

Класифікація. Клінічна класифікація ревматичної лихоманки, що запропонована Інститутом ревматології РАМН (2003), представлена у таб. 6. При одужанні мова йде про повний зворотній розвиток клінічної симптоматики ГРЛ з нормалізацією лабораторних показників і відсутністю будь-яких залишкових змін

**Таблиця 6.**  
**Робоча класифікація ревматичної лихоманки (АРР, 2003)**

Клінічні варіанти	Клінічні прояви		Результат	Стадії СН	
	Основні	Додаткові		КСВ*	НУНА**
Гостра ревматична лихоманка.	Кардит	Лихоманка	Одужання	0	0
	Артрит	Артралгії	Хронічна ревматична хвороба	I	I
Повторна ревматична лихоманка	Хорея	Абдомінальний синдром	серця:	IIA	II
	Кільцеподібна еритема	Серозити	- без пороку серця ***	IIБ	III
	Підшкірні ревматичні вузлики		- порок серця****	III	IV

*Примітки: \* За класифікацією М.Д.Стражеска і В.Х.Василенка.*

*\*\* Функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).*

*\*\*\* Можлива наявність післязапального крайового фіброзу клапанних стулок без регургації, яке уточнюється за допомогою ехокардіографі.*

*\*\*\*\* При наявності вперше виявленого пороку серця необхідно, по можливості, виключити інші причини його формування (інфекційний ендокардит, первинний антифосфоліпідний синдром, кальциноз клапанів дегенеративного генезу та ін.).*

### **Лікування**

Зазвичай клініка ГРЛ розвивається через 2 - 4 тиж. після перенесеної гострої БГСА-інфекції глотки (довше хорея Сіденгама). При підозрі на ГРЛ пацієнти повинні бути госпіталізовані для підтвердження діагнозу, проведення терапії і початкових профілактичних заходів, спрямованих на попередження повторних атак ревматичної лихоманки.

Лікування ГРЛ ґрунтується на ранньому призначенні комплексної терапії, спрямованої на елімінацію стрептококової інфекції, і активності запального процесу, що дозволяє попередити розвиток і прогресію ревматичного пороку серця.

### **Ерадикація стрептококової інфекції**

Незважаючи на тривале застосування у клінічній практиці препаратів групи пеніциліну, більшість штамів БГСА зберігають чутливість до них. Тому пеніциліни є препаратами вибору для санації вогнища стрептококової інфекції (табл. 7).

**Таблиця 7.**

### **Антибіотики при гострому БГСА-тонзиліті**

Антибіотики	Добова доза (кратність)		Тривалість, дні
	Дорослі	Діти	
Пеніциліни:			
– бензатин-пеніцилін	2,4 млн ОД	1,2 млн	Одноразово
– феноксиметилпеніцилін <sup>1</sup>			

– амоксицилін	1,5 г (3)	ОД	10
	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
		50 мг/кг (3)	
Цефалоспорины:			
– цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг	10
– цефалексин	1 г (2)	(1-2)	10
		25-50 мг/кг (2)	
При непереносимості β-лактамних антибіотиків			
Макроліди:			
– азитромицин	0,5 г в 1-й день	12 мг/кг (1) <sup>2</sup>	6 - 10
– спіраміцин	далі 0,25 г		10
– кларитромицин	(1) <sup>2</sup>	3 млн ОД	10
– мідекаміцин	6 млн ОД	(2)	10
– джозаміцин	(2)	15 мг/кг	10
– еритроміцин <sup>3</sup>	0,5 г (2)	(2)	10
	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	
	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	
При непереносимості макролідів і β-лактамних антибіотиків			
Лінкозамідм:			

– лінкоміцин	1,5 г (3)	30 мг/кг	10
– кліндаміцин	0,6 г (4)	(3) 20 мг/кг (3)	10

*Примітки: 1 - Рекомендується переважно для лікування дітей, враховуючи наявність лікарської форми у вигляді суспензії.*

*2 - Схеми схвалені FDA (Управлінням з контролю якості продуктів і лікарських засобів США).*

*3 - Для еритроміцину характерний найчастіший, порівняно з іншими макролідами, розвиток побічних реакцій, особливо з боку шлунково-кишкового тракту.*

Серед пеніцилінів переважає застосування бензатин-пеніциліну (тільки у стаціонарі). Рекомендовані добові дози: дітям – 600 тис.-1,2 млн ОД (до 7 років - 600 тис. ОД, старше 7 років - 1,2 млн ОД), дорослим - 2,4 млн ОД внутрішньом'язово одноразово. Переважає внутрішньом'язове введення пеніциліну через кращу відданість до терапії.

Препаратом вибору може бути прийом всередину феноксиметилпеніциліну (дітям залежно від віку, дорослим і дітям 0,5 г 3 рази на добу).

Останнім часом оптимальним препаратом з групи оральних пеніцилінів вважається амоксицилін, який за антистрептококовою активністю аналогічний ампіциліну і феноксиметилпеніциліну, але істотно перевищує їх за своїми фармакокінетичними характеристиками, відрізняючись більшою біодоступністю (95, 40 і 50% відповідно) і меншою мірою зв'язуванням з сироватковими білками ( 17, 22 і 80% відповідно).

У пацієнтів з гіперчутливістю до антибіотиків групи пеніциліну (за винятком реакцій негайного типу) використовуються цефалоспорини першого покоління (цефадроксил або цефалексин). Цефадроксил призначають дорослим і дітям з масою тіла > 40 кг - 1 г у 2 прийоми, дітям з масою тіла < 40 кг - 30 мг/кг 1-2 рази на добу протягом 10 днів. Цефалексин: дорослим - 500 мг 2 рази на добу (кожні 12 год), дітям - 25-50 мг/кг 2 рази на день 10 днів.

Пацієнтам з гіперчутливістю негайного типу до бета-лактамних антибіотиків призна-чають один з антибіотиків групи макролідів або лінкозаміди. Рекомендовані добові дози макролідів і лінкозамідів

представлені в таб. 7. Слід зазначити, що при призначенні еритроміцину можлива (хоча і рідко) наявність резистентності до нього БГА. Крім того, у еритроміцину більш часто спостерігають побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (до 20%). Препарати групи лінкозамідів мають високу антистрептококову активність; при БГА-тонзиліті застосовуються тільки при непереносимості бета-лактамів і макролідів.

Після початкового курсу антибактеріальної терапії пацієнту відразу слід починати тривалу вторинну профілактику (див. Вторинна профілактика).

### **Протизапальна терапія**

У контрольованих дослідженнях було встановлено, що при артритах, обумовлених ГРЛ, спостерігається швидке поліпшення клінічної симптоматики під дією саліцилатів та інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) протягом від декількох годин до 3 днів. Протягом багатьох років як протизапальний препарат застосовувалася ацетилсаліцилова кислота. Тому в рекомендаціях деяких країн саліцилати рекомендуються як препарати першої лінії у зв'язку з великим досвідом їх застосування при ГРЛ. Ацетилсаліцилова кислота рекомендується при артриті і вираженій артралгії, як тільки підтверджується діагноз ГРЛ. Однак слід утриматися від її призначення у разі, якщо діагноз тільки передбачається.

Раніше рекомендована доза ацетилсаліцилової кислоти (80 - 100 мг /кг/доб. у 4 прийоми) призводить до розвитку токсичних ефектів (з боку шлунково-кишкового тракту, шум у вухах та ін.). Для зниження яких початкова доза знижена до 50 - 60 мг /кг/доб., з можливим збільшенням при необхідності. У більшості випадків тривалість прийому ацетилсаліцилової кислоти становить до 10 днів. Однак можливе підвищення тривалості лікування до 6 тиж. і більше.

Альтернативою ацетилсаліцилової кислоти є інші нестероїдні протизапальні препарати, що дозволяють зменшити частоту побічних ефектів, у зв'язку зі зниженням дозування та кратності прийому препаратів.

Нестероїдні протизапальні препарати призначають при слабо вираженому кардиті, ревматичному артриті без вальвуліту, мінімальної активності процесу після стихання високої активності і відміни глюкокортикостероїдів, при повторному розвитку ГРЛ на тлі вже сформованого пороку серця. При легкому ступені артралгії і лихоманці,

особливо у період діагностики ГРЛ, переважає призначення парацетамолу, щоб уникнути маскуючого протизапального ефекту щодо мігруючих суглобових болів.

Рекомендовані добові дози НПЗП дорослим:

Напроксен – 10 - 20 мг/кг/доб. (максимально 1,25 г) у 2 прийоми.

Ібупрофен - 30 – 40 мг/кг/день;

Диклофенак натрію – 75 - 150 мг у 3 прийоми протягом 1,5 - 2 міс.

Кетопрофен - 1,5 мг/кг/день.

Парацетамол – 60 мг/кг/доб. (максимально 4 г) на 4 - 6 прийомів.

При необхідності курс лікування нестероїдними протизапальними препаратами може бути подовжений до повної нормалізації показників запальної активності (3 - 5 міс.).

При ГРЛ, ускладненій важким кардитом із серцевою недостатністю і/або полісерозитом призначають глюкокортикоїди. Глюкокортикостероїди швидко пригнічують інтоксикацію, зменшують запалення, попереджають появу нових шумів, сприяють швидшому зникненню наявних шумів у серці, вирішенню перикардального випоту. У той же час глюкокортикоїди не впливають на довгостроковий прогноз пацієнтів. Крім того, більшість досліджень старі з серйозними проблемами методологічного характеру.

Короткий курс кортикостероїдів зазвичай використовується у хворих з важким кардитом. Препаратом вибору є преднізолон. Рекомендована добова доза преднізолону дорослим і підліткам - 1,0 - 1,5 мг/кг маси тіла (максимально 60 мг/доб.) всередину в 2 - 3 прийоми, причому більша частина добової дози приймається вранці під час або безпосередньо після їжі до досягнення терапевтичного ефекту (як правило, протягом 2 - 3 тиж.). Потім дозу поступово знижують (на 25 % на 1 тиж.) аж до повної відміни препарату. Загальна тривалість курсу лікування становить 6 тиж. При зниженні дози преднізолону слід ініціювати прийом всередину ацетилсаліцилової кислоти 60 мг/кг в день. Інші дослідники вважають, що при поєднанні артриту і кардиту немає необхідності застосовувати НПЗП і при поступовому зниженні дози преднізолону призначати НПЗП не обов'язково.

**Симптоматичне лікування хорей.** При наявності симптомів і ознак серцевої недостатності у хворих з повторним розвитком ревматичної лихоманки на тлі ХРХС проводиться симптоматична терапія. Так, наявність ознак затримки рідини вимагає призначення діуретиків (фуросемід, торасемід, спіронолактон). При розгляді питання про призначення інгібіторів АПФ (рекомендуються при тяжкій серцевій недостатності, особливо при наявності аортальної регургітації) слід враховувати той факт, що спільне призначення інгібіторів АПФ і нестероїдних протизапальних препаратів може призвести до ослаблення вазодилатуючого ефекту інгібіторів АПФ. Пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю, особливо за наявності фібриляції передсердь, можливо, буде потрібно призначення дигоксину (0,10 - 0,25 мг/доб.).

При ізольованій хорей Сиденгама застосування глюкокортикостероїдів та нестероїдних протизапальних препаратів практично неефективно. Хворі з хореею легкого та помірного ступеня тяжкості не потребують медикаментозної терапії. У таких випадках рекомендується повний психічний і фізичний спокій. У важких випадках призначаються нейролептики або транквілізатори з групи бензодіазепіну, при виражених гіперкінезах - протисудомні препарати. Раніше рекомендувався прийом всередину нейролептика галоперидолу: початкова добова доза препарату: 0,5-1 мг 2 рази на добу; при необхідності дозу збільшують на 0,5 мг кожні 3 дні до досягнення ефекту (більш ніж на 75% зменшення рухів) або до максимальної добової дози 5 мг. Тривалість терапії більше 3 міс.

Слід зазначити, що на тлі максимальної дози можлива поява екстрапірамідних розладів. Тому сучасні рекомендації включають протисудомні препарати: карбамазепін (всередину, початкова доза - 100-400 мг/доб. з можливим збільшенням на 200 мг/доб. з інтервалом 1 тиж.; підтримуюча доза - 600-1200 мг/доб. в декілька прийомів) або вальпроат натрію (всередину по 30 мг /кг /день, починаючи з 10 мг/кг/день зі збільшенням на 10 мг/кг/день на тиждень). Відзначено, що карбамазепін має кращий профіль безпеки, тому його вважають препаратом першої лінії. Повідомляється про позитивні властивості леветирацетама при хорей Сиденгама. У деяких випадках застосовують введення імуноглобулінів або проведення плазмаферезу.



## **Профілактика**

Програма попередження ГРЛ і повторних атак захворювання включає в себе первинну і вторинну профілактику.

**Первинна профілактика** включає:

1. Заходи, спрямовані на підвищення рівня природного імунітету і адаптаційних можливостей організму по відношенню до несприятливих умов зовнішнього середовища. До них відносяться: повноцінне, багате на вітаміни харчування; максимальне перебування на свіжому повітрі; заняття фізкультурою і спортом; загартовування; боротьба зі скупченістю в оселях, дитячих дошкільних установах, школах, училищах, вузах, громадських установах; санітарно-гігієнічні заходи, що знижують можливість стрептококового інфікування колективів, особливо дитячих.

2. Своєчасна ідентифікація і ефективне лікування інфекції верхніх дихальних шляхів, зокрема тонзиліту (ангіна) і фарингіту, викликаних БГСА-інфекцією.

БСГА-інфекції глотки частіше виявляються у дітей у віці від 5 до 15 років, які проживають у помірному кліматі, як правило, взимку і ранньою весною. Слід зазначити, що первинна ГРЛ у дорослих відзначається рідко, але доведена можливість повторної ГРЛ. Встановлено, що взимку і ранньою весною, щонайменше у 15% дітей шкільного віку визначається безсимптомне носійство БСГА-інфекції.

Диференційна діагностика БСГА-інфекції глотки від тонзиліту (ангіна) і фарингіту, викликаного іншими збудниками тільки на підставі анамнезу і клінічних даних, часто викликає труднощі навіть у досвідчених клініцистів. При цьому культуральний метод не дозволяє диференціювати активну інфекцію від БСГА-носійства. В останні роки використовують експрес-тест на БГСА, що дозволяє з високою специфічністю і чутливістю визначати БГСА-антиген протягом 5 - 7 хв.

Канадськими дослідниками запропонований і застосовується клінічний алгоритм, що дозволяє при першому огляді хворого припустити наявність БГСА-інфекції глотки і, відповідно, прийняти рішення про призначення емпіричної антимікробної терапії при неможливості виконання мікробіологічного дослідження (табл. 8).

Таблиця 8.

**Шкала McIsaac для діагностики БСГА-тонзиліту/фарингіту**

Критерій	Оцінка, бали
Лихоманка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1
Відсутність кашлю	1
Збільшення і болючість підщелепних лімфатичних вузлів	1
Набряклість мигдалин і наявність ексудату Вік, роки:	1
<15	1
15-45	0
>45	-1

*Примітка. Алгоритм призначення антибактеріальної терапії (АБТ) при відсутності умов для мікробіологічного проходження: 0 - 1 бал - АБТ не відображено; 2 бали - АБТ за рішенням лікаря; 3 - 5 балів - АБТ.*

Рекомендуються ті ж антибіотики, що і для ерадикації БСГА-інфекції, як описано вище.

Метою вторинної профілактики є, в першу чергу, попередження повторних атак, оскільки особи, які перенесли ГРЛ, мають високий ризик повторної атаки ревматичної лихоманки, в разі розвитку у них БСГА-фарингіту. Профілактика повторного БСГА-фарингіту є більш ефективним методом зниження тяжкості ХРХС. Особливо слід підкреслити, що БСГА-інфекція не обов'язково повинна бути симптоматичною, щоб викликати рецидив. Більш того, рецидив ревматичної лихоманки може розвиватися навіть при оптимальному лікуванні симптомів інфекції. Для попередження повторних атак ревматичної лихоманки (вторинна профілактика) потрібно цілорічне введення бензатину бензилпеніциліну. Препарат вводять внутрішньом'язово дітям з масою тіла до 27 кг в дозі 600 тис. ОД 1 раз в 3

тижні, дітям з масою тіла > 27 кг - 1,2 млн ОД 1 раз в 3 тиж., підліткам і дорослим - 2,4 млн ОД 1 раз в 3 тиж.

Як альтернатива можуть застосовуватися:

- у пацієнтів з геморагічними захворюваннями, які не можуть отримувати препарати внутрішньом'язово: феноксиметилпеніцилін всередину 250 мг двічі на день щодня;
- при непереносимості пеніциліну: сульфадіазин всередину по 0,5 г одноразово в день для хворих вагою до 30 кг і 1,0 г з вагою > 30 кг щодня.

Особливо слід підкреслити, що препарат біцилін-5 (суміш 1,2 млн ОД бензатин бензилпеніциліну і 300 тис. ОД новокаїнової солі пеніциліну) в даний час не може бути рекомендований для проведення повноцінної вторинної профілактики ГРЛ, оскільки не відповідає фармакокінетичним вимогам, що пред'являються до превентивних препаратів.

**Тривалість вторинної профілактики.** Безперервна антибіотикопроділактика забезпечує найбільш надійне попередження рецидивів ревматичної лихоманки. Ризик розвитку рецидиву залежить від ряду факторів (табл. 9).

Таблиця 9.

**Фактори, що впливають на тривалість вторинної профілактики**

- |  |
|--|
| <p><b>1. Вік пацієнта.</b> Рідше ГРЛ повторюється після 25 років і ще рідше після 40 років, тому в молодих людей може знадобитися більш тривале лікування.</p> <p><b>2. Наявність і тяжкість ХРХС.</b> Повторна атака ГРЛ може бути небезпечна для пацієнтів з ХРХС помірного та важкого ступеня і після реконструктивної хірургії вад клапанів серця, тому у таких хворих</p> |
|--|

тривалість терапії може продовжуватися.

**3. Наявність кардита в період першої атаки ГРЛ.** Раннє ураження серця збільшує ризик подальшого пошкодження при рецидивуючій ГРЛ.

**4. Час від моменту останньої атаки ГРЛ.** Ризик повторного епізоду ГРЛ знижується через більше 5 років від моменту останньої атаки.

**5. Медикаментозна терапія.** Регулярна профілактика в перші 5 років після початкового епі-зоду ГРЛ забезпечує більший протективний ефект від рецидивів, ніж нерегулярна профілактика протягом багатьох років.

**6. Прогресування захворювання.** Докази погіршення ХРБС на будь-якому етапі може вимагати тривалої профілактики.

Ризик збільшується при наявності в анамнезі декількох атак і зменшується зі збільшенням інтервалу від останньої атаки ГРЛ. Крім того, важливим фактором є ризик поширення БСГА-інфекції в регіоні. До осіб підвищеного ризику зараження стрептококовою інфекцією відносяться діти та підлітки, батьки маленьких дітей, шкільні вчителі, лікарі, медсестри і суміжний персонал, що знаходиться в контакті з дітьми, військовослужбовцями та іншими людьми, які тривалий час перебувають в переповнених приміщеннях (наприклад, гуртожитках). Продемонстровано вищий ризик рецидивів в економічно неблагополучних популяціях.

Тривалість профілактики визначається індивідуально в кожному конкретному випадку (табл. 10).

**Таблиця 10.**

**Тривалість вторинної профілактики ревматичної лихоманки**

Категорія пацієнтів	Тривалість після останньої атаки	Рівень доказів
Для хворих, які перенесли ГРЛ з кардитом, ознаки формування або сформованого пороку серця *	Не менш 10 років після останньої атаки або до 40-річного віку (за принципом «що довше»), іноді	ІС

	ПОЖИТТЄВО	
Особи, які перенесли ГРЛ з кардитом, але без формування пороку серця (без патології клапанів серця *)	Не менш 10 років після останньої атаки або до досягнення 21-річного віку (за принципом «що довше»)	ІС
Особи, які перенесли ревматичну лихоманку без кардиту (артрит, хорея)	Не менше 5 років після останньої атаки або до досягнення 21-річного віку (за принципом «що довше»)	ІС

*Примітка: \* Клінічні або ехокардіографічні дані.*

У всіх ситуаціях рішення про припинення або відновлення профілактики повинно прийматися індивідуально з урахуванням епідеміологічної ситуації та перерахованих вище факторів ризику.

**Профілактика інфекційного ендокардиту.** У рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства (ESC) відзначено, що пацієнтам з ХРХС; з штучними клапанами або протезним матеріалом, що застосовуються в реконструктивній хірургії вад серця, перед проведенням стоматологічних втручань та інших хірургічних втручань з високим ризиком бактеріємії для зменшення ймовірності розвитку інфекційного ендокардиту проводиться антибіотикопрфілактика (табл. 11).

**Таблиця 11.**

**Рекомендації Європейського кардіологічного товариства з профілактики інфекційного ендокардиту перед проведенням стоматологічних процедур високого ризику у хворих на ХРХС**

Ситуація	Антибіотик	Одноразова доза за 30 - 60 хв до процедури	
		Дорослі	Діти
Стандартна схема	Амоксицилін або ампіцилін*	2 г всередину або внутрішньовенно	50 мг/ всередину або внутрішньовенно

Алергія на пеніцилін або ампіцилін	Кліндаміцин	600 мг всередину або внутрішньовенно	20 мг/кг всередину або внутрішньовенно
------------------------------------	-------------	--------------------------------------	--

*Примітка: \* Альтернативно: цефалексин 2 г всередину для дорослих або 50 мг/кг всередину для дітей, цефазолін або цефтріаксон 1 г внутрішньовенно для дорослих або 50 мг/кг внутрішньовенно для дітей. Цефалоспорины не слід застосовувати у хворих з анафілаксією, ангіоневротичним набряком або кропив'янкою після застосування пеніциліну або ампіциліну внаслідок перехресної алергії.*

Схема прийому антибіотиків, що призначають з метою профілактики рецидивів ГРЛ, відрізняється від такої для профілактики інфекційного ендокардиту. Це обумовлено тим, що у пацієнтів, які тривалий час отримували препарати пеніциліну для профілактики рецидивів ГРЛ, існує висока ймовірність носійства гемолітичних стрептококів, резистентних до антибіотиків цієї групи. З метою профілактики інфекційного ендокардиту зазначеній групі хворих рекомендується кліндаміцин.

Таким чином, врахування епідеміології, факторів ризику, асоційованих з факторами навколишнього середовища, діагностичних критеріїв спрямовані на більш ефективне планування діагностичного пошуку і ранньої діагностики ГРЛ, а схеми лікування і профілактики ГРЛ покликані допомогти лікарям у щоденній клінічній практиці.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. / Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Киев : ООО Катран групп, 2002 . - 214 с.
2. Ревматическая лихорадка: диагностика, лечение и профилактика./ Беловол А. Н., Князькова И.И.// Сердечная недостаточность. – 2011. – № 2 (17). – С. 76 – 78.
3. Профилактика острой ревматической лихорадки: современные аспекты./ Белов Б.С., Кузьмина Н.Н., Мединцева Л.Г. // Научно-практическая ревматология. – 2017. - Т. 55 (4). - С. 403 - 408.

4. Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога./ Кузьмина Н.Н. , Мединцева Л.Г., Белов Б.С. // Научно-практическая ревматология. – 2017. - Т. 55 (2).- С.125 - 137.

5. Острая ревматическая лихорадка: взгляд на проблему в XXI веке./ Шостак Н.А // Клиницист. - 2010. - № 1.- С. 6-9.

## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Які методи дослідження використовуються для вияву нетипових для хореї гіперкінезів?

- A. \* Міографія.
- B. Комп'ютерна томографія.
- C. Реоенцефалографія.
- D. Електроенцефалографія.

2. Які препарати застосовуються при затяжному в'ялому перебігу гострої ревматичної лихоманки?

- A. \* Амінохінолінові.
- B. Глюкокортикостероїди.
- C. Аспірин.

3. Окрім протиревматичної терапії при наявності малої хореї призначають.

- A. Судинні препарати.
- B. Спазмолітики.
- C. \* Фенобарбітал.
- D. Антидепресанти.

4. Альтернативна терапія при непереносимості препаратів пеніцилінового ряду для первинної профілактики ревматичної лихоманки.

- A. Лінкоміцин.
- B. \* Макроліди 7-10 днів.
- C. Рифампіцин.

5. Природа гострої ревматичної лихоманки пов'язана з наступним:

- A. Алергічна реакція.
- B. \* Інфекційний фактор.

- C. Надлишковий синтез сечової кислоти.
  - D. Перенесена травма.
  - E. Прискорене старіння хрящу.
6. Етіотропне лікування гострої ревматичної лихоманки в першу чергу передбачає:
- A. \* Антибактеріальну терапію.
  - B. Специфічну десенсибілізацію.
  - C. Специфічну дієту.
  - D. Оперативне втручання.
  - E. Призначення глюкокортикостероїдів.
7. Задля профілактики загострення ревматизму використовують в першу чергу антибіотики з групи:
- A. Аміноглікозидів.
  - B. Макролідів.
  - C. \* Пеніцилінів.
  - D. Тетрациклінів.
  - E. Цефалоспоринів.
8. Наявність яких антитіл у високих титрах свідчить про стрептококову інфекцію при гострій ревматичній лихоманці?
- A. Противірусних Коксакі В3 і В4.
  - B. Імуноглобулінів А.
  - C. Імуноглобулінів Е.
  - D. Імуноглобулінів G.
  - E. \* АСЛ-0, АСГ, анти-ДНК-ази В.
9. Які фактори сприяють розвитку клітинно-опосередкованих аутоімунних реакцій при гострій ревматичній лихоманці?
- A. \* Перехресні реакції між антигенами стрептококу та тканинами організму.
  - B. Група крові А ( II).
  - C. Група крові В ( III).
  - D. Стафілококова інфекція.
  - E. Імуноглобулін G.



10. Відповідно до існуючої на сьогодні класифікації, які фази гострої ревматичної лихоманки слід видалити?

- A. Загострення, затихаюче загострення.
- B. Загострення, ремісія.
- C. Активна I, II ст.
- D. Активна I, II, III ст.
- E. \* Неактивна, активна.

11. На якій стадії морфологічного розвитку гострої ревматичної лихоманки можливі зворотність або обмеження процесу?

- A. \* Мукоїдного набухання.
- B. Фібриноїдного некрозу.
- C. Утворення Ашоф-Талалаєвських гранульом.
- D. Склерозування.

### **КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ**

1. Визначення поняття гостра ревматична лихоманка.
2. Етіологія та патогенез гострої ревматичної лихоманки. Роль стрептококової інфекції та імунологічної реактивності у розвитку гострої ревматичної лихоманки.
3. Класифікація.
4. Клінічні прояви (кардит, поліартрит, хорея, ураження шкіри).
5. Методи лабораторної та інструментальної діагностики гострої ревматичної лихоманки.
6. «Великі» та «малі» критерії діагнозу гострої ревматичної лихоманки.
7. Диференційний діагноз.
8. Лікування з урахуванням ступеня активності, роль антибактеріальної терапії.
9. Ускладнення гострої ревматичної лихоманки.
10. Первинна та вторинна профілактика.
11. Прогноз та працездатність.

## СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

1. Хвора 18-ти років через 2 тижні після ангіни скаржиться на підвищення температури тіла, болі й припухлість у колінних суглобах, висип у вигляді червоних кілець на гомілках. Через кілька днів почав турбувати біль у гомілково-ступеневих суглобах, потім - у ліктях. Для якого захворювання характерні такі симптоми?

- A.\* Гостра ревматична лихоманка
- B. Ревматоїдний артрит
- C. Реактивний артрит
- D. Токсико-алергічний дерматит
- E. Деформуючий остеоартроз

2. Хвора 40-ка років хворіє на ревматизм. Скаржиться на сильний біль у лівому оці, особливо вночі, погіршення зору, світлобоязнь, слезотечу. Захворювання ні з чим не пов'язує. Об'єктивно: слабка перикорнеальна ін'єкція, згладженість рельєфу райдужки, зміна її кольору. Який найбільш імовірний діагноз?

- A.\* Іридоцикліт
- B. Ірит
- C. Кератит
- D. Хоріоїдит
- E. Гострий напад глаукоми

3. Хворий 18-ти років надійшов до стаціонару зі скаргами на біль в лівому лікті, якій потім змінив біль у правому колінному суглобі. Захворів гостро, з підвищенням температури до 38<sup>0</sup>С. Об-но: колінний суглоб набряклий, болісний під час пальпації. У крові: лейкоц.- 10,5\*10<sup>9</sup>/л, ШЗЕ- 30 мм/год, СРБ- ++++, сечова кислота - 0,28 ммоль/л. 4 тижні тому переніс скарлатину. Який діагноз найбільш вірогідний?

- A.\* Ревматичний артрит
- B. Хвороба Бехтерева

**С.** Синдром Рейтера

**Д.** Подагра

**Е.** Ревматоїдний артрит

4. У пацієнта 19 років виявлено помірну недостатність мітрального клапану. В анамнезі часті ангіни, поліартралгії. Гострого поліартриту не було. Рік тому при обстеженні для райвоєнкомату патології серця не виявляли. Аналіз крові без патології. Найбільш імовірно, що природа вади є

**А.** Вродженою

**В.** \* Ревматичною

**С.** Після інфекційного ендокардиту

**Д.** Атеросклеротичною

**Е.** Внаслідок системного червоного вовчака

5. Хворий 18 років поступив зі скаргами на сильний біль під час руху в колінних, гомілково-ступневих суглобах, підвищення температури до 39 С. Захворів вчора. За 2 тижні до цього переніс простудне захворювання, при якому боліло горло. В минулому майже щороку хворів ОРВІ, регулярно не лікувався. При огляді: стан середньої важкості, температура 38,5 С, задовільного харчування. Припухлість колінних та гомілково-ступневих суглобів, різка болючість та обмеження рухів в цих суглобах. На передній поверхні лівої гомілки в верхній третині її і в області лівого гомілково-ступневого суглобу визначаються щільні болючі плями багрово-червоного кольору, гарячі на дотик. Зів дещо гіперемований, мигдалики не збільшені. Мають місце каріозні зуби. Пульс 95 в 1 хв., ритмічний, м'який. АТ 90/60 мм.рт.ст. Межі серця не змінені, тони дещо ослаблені, м'який систолічний шум над верхівкою, посилений ІІ тон над легеневою артерією. В легенях та органах черевної порожнини змін немає. Ваш попередній діагноз?"

**А.** Вузлувата еритема

**В.** Хвороба Рейтера

**С.** \* Гостра ревматична лихоманка

**Д.** Ревматоїдний артрит

# ПОДАГРА

## ВИЗНАЧЕННЯ І ТЕРМІНОЛОГІЯ

Сьогодні **подагру** слід розглядати як системне тофусне захворювання, що характеризується відкладенням кристалів моноурата натрію (МУН) в різних тканинах та запаленням, що розвивається в зв'язку з цим у осіб з гіперурикемією, обумовленою внесередовими і / або генетичними факторами.

**Гіперурикемія.** Раніше гіперурикемією (ГУ) вважали рівень сечової кислоти  $>420$  мкмоль/л, це точка супернасищення сироватки уратами, при якій починають утворюватися кристали сечової кислоти (СК). Сьогодні відповідно до рекомендації Європейської антиревматической ліги з діагностики подагри пропонується вважати гіперурикемією рівень сечової кислоти більше 360 мкмоль/л (6мг/дл). Ця позиція заснована на результатах ряду досліджень, які показали 4-кратне збільшення ризику розвитку подагри у чоловіків і 17-кратне у жінок, якщо рівень сечової кислоти  $> 360$  мкмоль / л.

Тофуси - мікро - макродепозиції кристалів МУН в органах і тканинах.

Порушення пуринового обміну (гіперурикемія) і подагра не тотожні. Так гіперурикемія досить широко поширена в популяції і у більшості випадків носить безсимптомний характер (безсимптомна гіперурикемія), в той час як лише у частини хворих розвивається подагра.

### **КОДИ МКХ-10**

У МКХ-10 подагра віднесена до підкласу мікрокристалічних артритів.

М 10.0. ідіопатична подагра

М 10.1. свинцева подагра

М 10.2. медикаментозна подагра

М 10.3. Подагра, обумовлена порушенням ниркової функції

М 10.4. Інша вторинна подагра

М.10.9. подагра неуточнена

### **КЛАСИФІКАЦІЯ. ФОРМУЛЮВАННЯ ДІАГНОЗУ**

**За етіопатогенетичною ознакою:**

- Первинна подагра

■ Вторинна подагра, викликана іншим захворюванням або медикаментами

**За клінічним перебігом (стадія):**

- Гострий подагричний артрит
- межпріступне подагра і рецидивний подагричний артрит
- Хронічна тофусная подагра

**За перебігом:**

- Легкий
- Середньо-важкий
- Важкий перебіг

**За рентгенологічною стадією ураження суглобів:**

1. Великі кісти (тофуси) в субхондральній кістці і в більш глибоких шарах, іноді ущільнення м'яких тканин
2. Великі кісти поблизу суглоба і дрібні ерозії суглобових поверхонь, постійне ущільнення навколосуглобових м'яких тканин, іноді з кальцифікатами
3. Великі ерозії не менше ніж на 1/3 суглобової поверхні, остеоліз епіфіза, значне ущільнення м'яких тканин з кальцієвими депозитами

**За ступенем функціональної недостатності (ФН):**

- 0 - збережена
- I - збережена професійна діяльність
- II - втрачена професійна діяльність
- III - втрачена здатність до самообслуговування

## **Етіопатогенез. Фактори ризику**

В основі розвитку подагри лежить **уратний дісметаболізм**, що приводить до збільшення рівня сечової кислоти в сироватці крові - гіперурикемії і відкладенню солей СК (уратів) в органах і тканинах. Обов'язковим і найбільш важливим фактором ризику подагри є гіперурикемія. Концентрація сечової кислоти в сироватці залежить від статі і віку, а у дорослих - від росту, ваги, артеріального тиску, функції нирок і вживання спиртних напоїв. У більшості дітей вона становить 180 - 240 мкмоль / л (3 - 4 мг%). Верхня межа нормальної концентрації сечової кислоти в сироватці у жінок репродуктивного віку і у дорослих чоловіків становить відповідно 360 і 416 мкмоль / л (6 і 7 мг%). У постменопаузі

концентрація сечової кислоти в сироватці у жінок збільшується і наближається до концентрації, характерною для чоловіків.

Значна частина випадків ГУ, що спостерігається в загальній лікарській практиці, це **первинна гіперурикемія**, яка обумовлена генетичними дефектами і виявляється клінічно під дією екзогенних факторів, пов'язаних зі способом життя (висока калорійність їжі в поєднанні з низькою фізичною активністю, надмірне вживання продуктів, що містять пуріни, зловживання алкоголем, ожиріння, безконтрольний прийом лікарських засобів-діуретиків).

**Вторинна гіперурикемія** розвивається на тлі хронічних хвороб (гематологічні, ендокринні хвороби, пухлини, «свинцева», алкогольна інтоксикації).

Гіперурикемія може виникати внаслідок підвищеної продукції (10%) і / або зниження ниркової екскреції СК (90%).

**Таблиця.1.**

**Фактори ризику розвитку подагри**

<b>Фактори гіперпродукції сечової кислоти і уратів</b>	<b>Фактори зниження ниркової екскреції уратів</b>
<p><u>Генетичні дефекти ферментної системи синтезу сечової кислоти:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- синдром Леша - Найдена: гіперурикемія, подагричний артрит, уратний нефролітіаз, розумова відсталість, агресивна поведінка, схильність до самоушкодження, хореоатетоз. та інш.</li> </ul>	<p><u>Генетичні</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>полікістоз нирок</u></li> <li>• <u>хвороба Дауна</u></li> </ul>
<p><u>Супутні захворювання</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гематологічні: мієлопроліферативні і лімфопроліферативні синдроми, поліцитемія</li> <li>• злоякісні пухлини</li> <li>• псоріаз</li> <li>• ожиріння</li> <li>• тканинна гіпоксія</li> <li>• гіпертриглицеридемія</li> </ul>	<p><u>Супутні захворювання:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>дегідратація/гіповолемія</u></li> <li>• <u>хронічна ниркова недостатність</u></li> <li>• <u>артеріальна гіпертензія</u></li> <li>• <u>метаболічний синдром, ожиріння</u></li> <li>• <u>кетацидоз</u></li> <li>• <u>гіпотиреоз</u></li> <li>• <u>гіперпаратиреоїдизм</u></li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• глікоgenoзи (тип 3-й, 5-й, 7-й)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• саркоїдоз</li> </ul>
<u>Екзогенні фактори</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• надмірне споживання їжі, багатої пуринами</li> <li>• лікарські засоби: цитотоксичні - протипухлинні препарати, вітамін В12 (лікування перніціозної анемії), нікотинова кислота, варфарин</li> <li>• етанол</li> </ul>	<u>Екзогенні фактори</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• голодування</li> <li>• етанол</li> <li>• діуретики (тіазидні, петльові)</li> <li>• аспірин в низьких дозах</li> <li>• циклоспорин</li> <li>• етамбутол</li> <li>• нікотинова кислота</li> <li>• леводопа</li> </ul>

Слід зазначити, що однієї гіперурикемії недостатньо для розвитку подагри. Так лише близько 10% людей з гіперурикемією страждають на подагру. Для розвитку подагри крім ГУ важливі чинники і процеси, що ведуть до утворення і відкладення уратних кристалів у тканинах з подальшим розвитком запалення. До таких факторів відносять недостатню васкуляризацию тканин (сухожилля, хрящі), високу концентрацію уратів, локальну температуру (переохолодження периферичних суглобів сприяє утворенню мікротофусів), рН (при кислих значеннях рН урати кристалізуються, в лужному середовищі розчинність СК підвищується).

Таким чином, у розвитку подагри можна виділити 3 основні стадії:

- гіперурикемію і накопичення уратів в організмі;
- відкладення уратів в тканинах;
- запалення у відповідь на мікрокристалічні депозити

### ■ Гострий подагричний артрит

Класифікаційні діагностичні критерії S.L. Wallace і співавт. (1977), схвалені ВООЗ 2000р.:

I. Наявність характерних кристалів моноурата натрію в суглобовій рідині.

II. Наявність тофусів, що містять кристалічні урати, підтверджені хімічно або поляризаційної мікроскопією.

III. Наявність 6 з 12 клінічних, лабораторних та рентгенологічних ознак:

1. максимальне запалення суглоба вже в першу добу;
2. більш ніж 1 гостра атака артрити в анамнезі;

3. моноартикулярний характер артриту;
4. гіперемія шкіри над ураженим суглобом;
5. запалення і біль, локалізовані в I плюснефаланговому суглобі;
6. асиметричне запалення плюснефалангового суглоба;
7. одностороннє ураження суглобів зводу стопи;
8. вузлові утворення, підозрілі на тофуси;
9. гіперурикемія;
10. асиметричне запалення суглобів;
11. виявлення на рентгенограмах субкортикальних кіст без ерозій;
12. відсутність мікроорганізмів в культурі суглобової рідини.

### **■ Межпріступна подагра і рецидивний подагричний артрит**

При відсутності лікування періоди між нападами скорочуються, напади артриту стають частішими, інтенсивними та тривалими, залучаються «нові» суглоби.

### **■ Хронічна тофусная подагра**

- Сійкий хронічний артрит (часто поліартрит)
- Тофуси
- Позасуглобови прояви подагри.

Основними органами-мішенями є нирки, рідше уражаються шлунково-кишковий тракт, нервова система, серце (клапанний апарат), легені, печінка, очі. Найбільш часто зустрічаються уратний нефролітиаз і хронічний інтерстиціальний нефрит, прогресуючий перебіг яких призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності. Крім хронічних форм уратного ураження нирок можлива гостра сечокишла блокада, яка провокується дегідратацією, з кристалізацією сечової кислоти в каналцях і розвитком гострої ниркової недостатності.

Ураження нирок може відбуватися за багато років до суглобового синдрому!

■ При легкому перебігу хвороби, коли напади артриту виникають 1-2 рази на рік, характерні моноартритичні ураження, лише поодинокі тофуси, рентгенологічні зміни в суглобах мінімальні.



■ При середньої тяжкості перебігу частота нападів артриту досягає 3-4 на рік, частіше спостерігається олігоартрит, тофуси, виражені рентгенологічні зміни суглобів, виражена нефропатія.

■ При важкому перебігу процес швидко охоплює кілька суглобів (поліартрит), частота нападів перевищує 4 в рік, характерні множинні тофуси, виражені позасуглобові ураження.

**ФОРМУЛЮВАННЯ ДІАГНОЗУ:**

Нозологія	Подагра
Стадія захворювання	Гострий подагричний артрит Межпріступна подагра, рецидивуючий артрит Хронічна тофусная подагра. Хронічний артрит
Характеристика суглобового синдрому	Моноартрит, поліартрит із зазначенням уражених суглобів Рентгенологічна стадія ураження суглобів Ступінь функціональної недостатності
Тофуси	При наявності із зазначенням локалізації
Позасуглобові прояви	Нефролітіаз Хронічний інтерстиціальний нефрит із зазначенням функціональної здатності нирок
Супутні захворювання	ІХС, АГ, цукровий діабет, ожиріння

Приклади формулювання діагнозу:

•Гострий подагричний артрит 1-го плюснефалангового суглоба зліва, 0 рентгенологічна стадія, ФН III ст., Нефролітіаз.

•Хронічний подагричний поліартрит, стадія загострення з переважним ураженням суглобів стопи, колінних суглобів, з наявністю периферичних тофусів в області вушних раковин, II рентгенологічна стадія, ФН II ст., Хронічний інтерстиціальний нефрит з порушенням функції нирок (ХХН III ст).

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ПОДАГРИ в амбулаторних умовах

На думку експертів Європейської антиревматичної ліги «золотим стандартом» діагностики подагри є виявлення кристалів моноурата натрію в синовіальній рідині або у вмісті тофуса, що відображає патогенетичну суть хвороби.

Сьогодні стверджується, що тільки метод поляризаційної мікроскопії забезпечує абсолютну достовірність діагнозу подагри. У зв'язку з чим рутинне виявлення кристалів МУН рекомендується в будь-якій синовіальній рідині, отриманій з запаленого суглоба у хворих без точного діагнозу. Для покращення ранньої діагностики подагри необхідно активне виявлення факторів ризику і причин порушення пуринового обміну (Рекомендації Європейської антиревматической ліги з діагностики подагри, 2006, 2016):

- Ретельний аналіз даних анамнезу.

Спадковий анамнез. Генеалогічне дерево. Виявлення у родичів суглобової подагри, уратної нефропатії, метаболічного синдрому, артеріальної гіпертонії, захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, ожиріння, бронхіальної астми, мігрені.

- Перенесені та супутні захворювання: метаболічний синдром, артеріальна гіпертонія, ожиріння, цукровий діабет, гіперліпідемія, хронічна ниркова недостатність, гематологічні, ендокринні захворювання (див. Таблицю).

- Особливості способу життя пацієнта:

- Вживання алкоголю.
- Характер харчування і питного режиму, сімейні та релігійні традиції (переїдання, пости, вживання продуктів, багатих пуринами, вживання м'яса, голодування, мале споживання рідини).
- Вплив екзогенних факторів (свинець).
- Лікарський анамнез: тiazидні та петльові діуретики, ацетилсаліцилова кислота в малих дозах, протипухлинна терапія (див. Таблицю ).
- Наявність надлишкової маси тіла

- Визначення в групах ризику рівня СК сироватки крові.

При виявленні підвищеного вмісту сечової кислоти в крові (> 360 ммоль/л або 6 мг/дл) при відсутності клінічних ознак відкладення кристалів (тобто без артриту, тофусів, нефропатії або уратних каменів) діагностується бессимптомна гіперурикемія.

● Виявлення типових для подагричного артриту клінічних характеристик:

- Гострий початок частіше в нічний час або ранні ранкові години.
- Моноартрит.
- Швидкість наростання і вираженість ознак запалення (біль, припухлість, гіперемія шкіри в області суглоба).
- Тривалість від 1 до 10 діб.
- Обратимість гострозапального ураження суглобів і відсутність симптомів між нападами до розвитку хронічного артриту.
- Улюблена локалізації уражених суглобів: I плюснефаланговий (перша атака у 90% пацієнтів), плеснові суглоби, гомілковостопні, колінні; на більш пізніх стадіях - ліктьові, дрібні суглоби кистей.
- Фактори, які провокують артрит: переїдання, алкоголь, загострення супутніх захворювань, травма, переохолодження, хірургічні втручання, лікарські засоби (діуретики).

Зазначені ознаки є високочутливими, але не строго специфічними і можуть спостерігатися і при інших артритах.

По мірі розвитку захворювання напади артриту стають частіше, інтенсивність і тривалість суглобових атак зростає, залучаються нові суглоби. При хронічному перебігу ураження суглобів набуває поліартікулярний характер.

Дослідження рівня сечової кислоти в сироватці крові в гострий і міжпріступний періоди

Гіперурикемія - найбільш важливий фактор ризику розвитку подагри, в той же час сироватковий рівень сечової кислоти не є критерієм виключення або підтвердження подагри: у багатьох пацієнтів з гіперурикемією подагра не розвивається, а під час гострої атаки хвороби сироватковий рівень сечової кислоти може бути нормальним. У зв'язку з цим доцільно триразове дослідження урикемії в період між нападами.

Гіперурикемія часто асоціюється з ожиренням, артеріальною гіпертензією, ураженням нирок, алкоголізм та ін. В деяких популяціях її рівень досягає 40%. В даний час гіперурикемію розглядають як прояв метаболічного синдрому, фактор ризику розвитку і прогресування хвороб нирок, маркер серцево-судинних подій.

На даний час пропонується вважати гіперурикемією рівень сечової кислоти > 360 мкмоль / л (6 мг / дл).

Взагалі між першим нападом подагри і появою тофусов проходить кілька років. Слід пам'ятати, що іноді тофуси утворюються до розвитку артрити. Рання поява тофусів спостерігається:

- при деяких формах ювенільної подагри,
- у жінок похилого віку, які приймають діуретики,
- при мієлопроліферативних захворюваннях.
- при деяких захворюваннях нирок, які призводять до значно вираженої гіперурикемії

Тофуси можуть виявлятися в будь-яких ділянках тіла. Більш типова локалізація тофусів: вушні раковини, підшкірно в області уражених суглобів, в області вузликів Гебердена, ліктів, сідничних бугрів. Можливо деструктивні зміни шкіри над тофусами з мимовільним відторгненням їх вмісту.

### **Рентгенологічне дослідження суглобів**

Формування внутрішньокісткових тофусів (симптом «пробійника») часто відбувається одночасно з появою підшкірних тофусів, в зв'язку з чим рентгенологічне дослідження використовується для визначення скоріше важкості тофусної поразки. При гострому подагричному артриті рентгенологічні зміни не завжди інформативні для постановки діагнозу подагри. В ряді ситуацій виконання рентгенограм цілком виправдано для проведення диференціального діагнозу з травмами та ін..

Таким чином, рентгенологічне дослідження суглобів допомагає в проведенні диференціальної діагностики та виявленні типових ознак хронічної подагри, але є марним для ранньої її діагностики.



**Мал.** Поразка I плюснефалангового суглоба при подагрі.

### **Позасуглобові прояви подагри**

З подагричних висцеропатій найбільш часто зустрічається ураження нирок. Прогностично ураження нирок при подагрі дуже несприятливо, тому велике значення має своєчасна діагностика подагричної нефропатії.

Прояви нефропатії можуть з'явитися на будь-якій стадії подагри. У ряді випадків уратна нефропатія може попереджати розвиток суглобового синдрому.

Ураження нирок при подагрі умовно поділяють на обумовлені власне гіперурикемією та кристалоутворенням і ті, які є атрибутом супутніх хвороб (діабетична, анальгетична, алкогольна нефропатія, ураження нирок при артеріальній гіпертензії, ожирінні, хронічній ішемічній хворобі нирок).

**Таблиця 2.**

**Ураження нирок при подагрі**

Внаслідок порушень пуринового обміну	Внаслідок супутніх захворювань
<p>гостра сечокисла нефропатія уратний нефролітіаз Хронічний уратний тубулоінтерстиціальний нефрит</p>	<p>Артеріальна гіпертензія Цукровий діабет Ожиріння Гіперліпідемія Метаболічний синдром Алкогольна інтоксикація Ішемічна хвороба серця</p>

Ниркову екскрецію сечової кислоти потрібно визначати у хворих з сімейним анамнезом подагри, з раннім її початком (до 25 років) та наявністю сечокам'яної хвороби.

**Гостра сечокисла нефропатія**

- Гострий початок
- Провокуючі фактори (алкоголь, прийом великої кількості м'ясної їжі, дегідратація- передозування діуретиків, відвідування сауни, інтенсивне фізичне навантаження з інтенсивним потовиділенням, масивний розпад пухлини на тлі променевої і хіміотерапії)
  - Минущі епізоди олигурии (анурії)
  - Бурий колір сечі (висока концентрація уратів)

- Розвиток гострої ниркової недостатності
- Гостра лівошлуночкова недостатність (набряк легенів)

### **Уратний нефролітиаз**

- Підвищення ризику каменеутворення при кислому значенні рН сечі
- Гіпеурікозурія
- Тривале (роками) безсимптомне існування, часто передує подагричному артрити
- Епізоди ниркових кольок
- Часте ускладнення пієлонефритом
- Часте поєднання з ожирінням і артеріальною гіпертонією
- Повільно прогресуюча хронічна ниркова недостатність

### **Хронічний уратний тубулоінтерстиціальний нефрит**

- Зниження відносної щільності сечі
- Ніктурія
- «Залишкова» протеїнурія
- Мікрогематурія
- Артеріальна гіпертонія
- Повільно прогресуюча хронічна ниркова недостатність (зниження ШКФ, гіперкреатиніємія)

## **ОСОБЛИВОСТІ ПОДАГРИ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ ТА ВІКУ**

### **Чоловіки**

- Частіше розвивається в порівнянні з жінками (7: 1)
- Дебют у віці старше 30-40 років
- Переважне ураження суглобів стопи, особливо великого пальця

### **Жінки**

- Більш рідкісне розвиток подагри в порівнянні з чоловіками
- Дебют у старшому віці (постменопауза)
- Дебют з олиго -поліартрита
- Більш часте ураження суглобів кистей
- Формування тофусов у жінок в постменопаузі в області вузликів

### **Гебердена**

- В наступний час відзначається зростання захворюваності на подагру у жінок

### **Літні пацієнти**

- Висока ймовірність полиартикулярного варіанту початку подагричного артриту
- Поразка суглобів верхніх кінцівок (в тому числі дрібних суглобів кистей)
- Раннє формування тофусів
- Подагра, асоційована з діуретиками
- Більш часті позасуглобні прояви
- Поліморбідність
- Висока частота (91,7%) поєднання подагри з повним і неповним варіантом метаболічного синдрому.
- Висока частота поєднання подагри з артеріальною гіпертензією і гіперглікемією
- Більш частий розвиток у літніх осіб з подагрою та метаболічним синдромом важких форм стенокардії (II-III функціональний клас), інфарктів міокарда та порушень ритму

### **ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ДІАГНОЗ**

Диференціальний діагноз подагри слід проводити з септичним артритом, пірофосфатной артропатією, реактивним артритом, ревматоїдним артритом, загостренням остеоартрозу (часто поєднуються), псоріатичним артритом.

Подагра і сепсис можуть співіснувати, септичні ускладнення переважно розвиваються у нелікованих хворих похилого віку. Набагато частіше ніж септичний артрит розвиваються нагноєння м'яких тканин в області розриву підшкірних тофусів. При найменшій підозрі на септичний артрит показано дослідження синовіальної рідини (забарвлення за Грамом, посів). Лікування таких хворих проводять тільки у відділеннях гнійної хірургії.

### **ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ ПОДАГРИ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ**

#### **Цілі лікування**

- ◆ Швидке і безпечне купірування гострого подагричного артриту.
- ◆ Попередження рецидивів.

◆ Запобігання переходу хвороби в хронічну стадію, що супроводжується утворенням тофусів, поразкою нирок і деструкцією суглобів.

◆ Лікування супутніх захворювань.

Лікування подагри має бути максимально персоналізованою. Це диктується відмінностями перебігу хвороби в різних вікових групах, стадійністю процесу та високою коморбідністю подагри. Тому наявні рекомендації носять загальний характер.

Загальні принципи терапії подагри спираються на рекомендації Європейської антиревматичної ліги та національні клінічні рекомендації з урахуванням умов загальної лікарської практики.

Рекомендації Європейської антиревматической ліги з діагностики подагри

Оптимальне лікування подагри вимагає комбінації нефармакологічних і фармакологічних підходів (рівень доказу Ib) і має враховувати:

а) специфічні фактори ризику (сироватковий рівень сечової кислоти, частоту попередніх атак, результати рентгенографії), (рівень доказу Ib);

б) стадію хвороби (асимптоматична гіперурикемія, гострий / інтермиттуючий артрит, період між нападами, хронічна тофусная подагра), (рівень доказу Ib);

в) загальні фактори ризику (вік, стать, гіперурикемічні препарати, поліпрагмація, характер харчування, вживання алкоголю та інш.) та супутні захворювання, (рівень доказу Ib)

### **НЕМЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ**

Корекція факторів ризику:

Навчання хворого правильного способу життя:

◆ зменшення ваги тіла при ожирінні (Рівень доказовості Ib);

◆ мало пуринова дієта (рівень доказовості Ib);

◆ зменшення прийому алкоголю, особливо пива (рівень доказовості

III)

Необхідно стежити за прийомом лікарських засобів строго за показаннями (виключення засобів, що приводять до гіперурикемії - тіазидні, петльові діуретики)

▪ Дієта повинна бути низькокалорійна і низьковуглеводна з включенням поліненасичених жирних кислот, що призводить до



зменшення рівня сечової кислоти. Харчовий раціон повинен виключати споживання продуктів, насичених пуринами: субпродукти (серце, нирки, печінку, мізки і т.д.), жирні сорти риби, консервовані та копчені м'ясні та рибні продукти, гострі і солоні сири, червоне м'ясо і продукти з нього), супи на м'ясному, курячому, рибному, грибному бульйоні; бобові (сочевиця, горошок, боби, квасоля, соя).

- Пацієнт подагрою повинен знати про шкоду голодування: можливість різкого підвищення сироваткового рівня сечової кислоти і в ряді випадків провокування гострих атак подагри.

- Необхідний достатній водний режим (при відсутності протипоказань до 2 - 3 л/добу): малий обсяг споживаної рідини сприяє підвищенню концентрації сечової кислоти в організмі.

- Уникати ситуацій, що ведуть до дегідратації (сауна і т.д.)

Лікування повинно проводитися з урахуванням стадії подагри

## ЛІКУВАННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ПОДАГРИ

**1. Безсимптомна гіперурикемія** не дорівнюється до подагри, в даний час немає даних, які доводять необхідність проведення лікарської терапії для підтримки у таких пацієнтів нормоурікемії, основним методом терапії в цьому випадку є лікування коморбідних захворювань, корекція харчового раціону і способу життя.

Єдиний виняток становить профілактика гострої сечокислої нефропатії у хворих із злоякісними новоутвореннями при призначенні цитостатиків. Вибір препарату (зазвичай аллопуринол), доза та режим прийому визначається індивідуально.

### **2.Острый подагричний артрит**

**Мета:** Швидке і безпечне купірування гострого подагричного артриту

- ◆ **Загальні заходи**, спрямовані на пом'якшення проявів суглобового синдрому: повний спокій, піднесене положення кінцівок. Рясне пиття (2-3 л рідини в день) - лужні розчини, суворе дотримання низькопуринової дієти.

НПЗП і колхіцин (при пероральному застосуванні) є препаратами першої лінії в терапії гострого подагричного артриту (рівень доказовості Ib) Дані про порівняльну ефективність НПЗП і колхіцину відсутні.

- ◆ **Колхіцин**

- Пероральний прийом високих доз колхіцину (більше 2 мг/добу) є ефективним, але токсичним навіть при нетривалому застосуванні (діарея, лейкопенія, тромбоцитопенія, рідше агранулоцитоз).

- **Згідно з оновленими з європейськими рекомендаціями (EULAR) 2016 року** терапією першої лінії є призначення колхіцину (протягом перших 12 годин) в навантажувальній дозі 1 мг, з наступним прийомом через годину 0.5 мг в першу добу та/або нестероїдних протизапальних засобів (в комбінації з інгібітором протонної помпи, якщо необхідно), оральним кортикостероїдом (30-35 мг/добу еквівалентних преднізолону протягом 3-5 діб) або внутрішньосуглобова аспірація з ін'єкцією стероїду.

Колхіцин і НПЗП не повинні призначатися хворим з тяжкою нирковою недостатністю. Колхіцин також протипоказаний хворим, які отримують інгібітори Р-глікопротеїну та інгібітори СYP3A4 (наприклад, циклоспорин, кларитроміцин).

У пацієнтів з частими загостреннями подагри та протипоказаннями до колхіцину, препаратами вибору повинні бути НПЗП, стероїди (орально та у вигляді ін'єкцій), блокатори інтерлейкіну - 1 $\beta$  (ІЛ-1  $\beta$ ): канакінумаб, що представляє собою людські моноклональні антитіла IgG 1/к ізотипа до ІЛ 1/3.

- Добова доза повинна розподілятися на 3 - 4 прийоми по 0,5 мг після їди.
- Початок ефекту розвивається в середньому через 6-12 годин.
- Важливо максимально ранній (перші години нападу) початок прийому препарату.
- Тривалість лікування - в середньому до 7-10 днів, або більш тривало до повного усунення артриту.
- Після закінчення лікування колхіцином необхідний контроль показників периферичної крові (рівень лейкоцитів, тромбоцитів).

Ризик розвитку ускладнень навіть при режимі низьких доз підвищується у літніх пацієнтів, а також при порушенні функції нирок і печінки, у зв'язку з чим в амбулаторних умовах не слід призначати колхіцин пацієнтові без дослідження функції нирок (креатинін, ШКФ), особливо похилого віку.

При призначенні нестероїдних протизапальних засобів (не поступаються колхицину по ефективності, але значно менш токсичні) кращим є призначення селективних ЦОГ-2 НПЗП, які не надають руйнівної дії на хрящ, (наприклад: німесулід 200-400 мг/добу, зазвичай по 100 мг два рази на добу, після їжі, запивати достатнім обсягом води). Препарати тривалої дії для лікування гострого подагричного артриту використовувати не рекомендується.

У гострому періоді подагричного артриту аллопуринол призначати не можна!

Призначення алопуринолу в період атаки подагри може посилити та пролонгувати напад артриту.

Якщо до розвитку гострого подагричного артриту хворий приймав аллопуринол, дозу препарату зменшують удвічі, але не скасовують повністю.

### **3. Межпріступний період**

#### Цілі терапії в цей період:

- попередження рецидивів;
- запобігання переходу хвороби в хронічну стадію;
- досягнення нормального рівня урикемії ( $<360$  мкмоль / л, або 6 мг / дл).

◆ Головний напрямок лікування в межпріступний період - дотримання здорового способу життя, лікування коморбідних захворювань.

◆ При неефективності нефармакологічних підходів (стійка гіперурикемія, часті гострі артрити  $> 2-3$  на рік) - медикаментозна терапія.

У рекомендаціях EULAR 2016 року прописана необхідність ініціації профілактичної терапії безпосередньо після початкового підтвердження діагнозу у пацієнтів молодого віку ( $<40$  років) або при дуже високій концентрації сечової кислоти (більше 480 мкмоль / л) та/або наявності супутніх захворювань (порушення функції нирок, АГ, ІХС, СН). Терапія, спрямована а зниження сироваткового рівня сечової кислоти дозволяє розчинити кристалічні відкладення і нівелювати прояви подагри за умови підтримки цільових значень урикеміи. З 2006 року були проведені широкомасштабні дослідження, які довели, що відповідна терапія зменшує частоту загострень подагри, а після розчинення всіх кристалів попереджає їх появу. Більш того, зменшуються розміри і кількість тофусів, полегшується їх зникнення, поліпшується тим самим якість життя хворих на подагру.

На відміну від рекомендацій 2006 року, в якому експерти рекомендували призначати профілактичну терапію тільки пацієнтам з тяжким перебігом подагри (включаючи рецидивні гострі подагричні атаки і тофуси), існуюча цільова група експертів вважає за можливе починати якомога раніше після появи перших клінічних симптомів (в більшості випадків - після першої подагричної атаки). Цільова група експертів стверджує, що зволікання з призначенням терапії до другої або третьої атаки може привести до більш значущого навантаження кристалами, що ускладнить їх розчинення і продовжить існування гіперурикемії, яка, в свою чергу, здатна надавати руйнівний вплив на серцево-судинну систему та нирки. Однак, в деяких дослідженнях показано, що сечова кислота може надавати протекторний вплив щодо виникнення різних нейродегенеративних захворювань, в т. ч. хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Альцгеймера. З огляду на ці дані цільова група експертів не радить знижувати вміст сечової кислоти в сироватці крові  $<3$  мг / дл в довгостроковій перспективі (протягом декількох років). Після повного розчинення кристалів моноурата натрію слід довічно підтримувати сироватковий рівень сечової кислоти на рівні  $<6$  мг / дл.

#### **4. Тофусна подагра**

Основне лікування на стадії тофусної подагри - антигіперурикемічне (попередження утворення і розчинення наявних кристалів моноурата натрію, що досягається підтриманням рівня СК нижче точки супернасичення сироватки уратами ( $<360$  мкмоль / л) (рівень доказовості III).

Рішення про антиурікемічну терапію повинно бути прийнято індивідуально з урахуванням балансу між користю та потенційними ризиками і погоджено з хворим (рівень доказовості IV). Хворим із збереженою функцією нирок як препарат першої лінії для проведення антиурікемічної терапії рекомендується аллопуринол. Призначення алопуринолу - реальна можливість проведення адекватної тривалої антигіперурикемічної терапії (рівень доказовості Ib)

#### **◆ Показання до призначення алопуринолу**

- Сійка гіперурикемія більше 800 мкмоль/л у чоловіків і більше 600 мкмоль/л у жінок
- Частота гострих артритів більше 2-3 на рік
- Полиартикулярний характер ураження суглобів

- Тофуси (підшкірні, внутрішньокісткові, уролітіаз)
- Рентгенологічні зміни (симптом «пробійника»)
- Ознаки уратної нефропатії

#### ♦ Принципи терапії алопуринолом

- Не рекомендується починати терапію алопуринолом при наявності гострої суглобової атаки, необхідно спочатку купірувати повністю суглобової синдром.

- Якщо напад артриту розвинувся на фоні терапії алопуринолом, то рекомендується знизити дозу вдвічі і не скасовувати його повністю.

- Слід пам'ятати, що під час нападу артриту рівень сечової кислоти звичайно нижче, ніж в міжнападний період, тому потрібен моніторинг урикемії вже після купірування артриту.

- Аллопуринол має дозозалежний ефект щодо зниження сироваткового рівня сечової кислоти (рівень Шв).

- Для профілактики гострих нападів артриту і важких побічних реакцій алопуринол необхідно призначати початково в малих дозах (100 мг/добу).

- При необхідності треба збільшувати дозу по 100 мг кожні дві-чотири тижні до досягнення стабільного цільового рівня сечової кислоти в крові (макс. 800 мг / добу) під контролем рівня СК кожні 2 тижні.

- Зниження рівня СК має становити не більше 10% від вихідного протягом місяця.

- Аллопуринол в дозі більше 300 мг/добу призначають в кілька прийомів (2 - 3).

- При наявності ниркової недостатності доза повинна бути піддана корекції відповідно до рівня ШКФ.

- Профілактика суглобових атак протягом першого місяця антигіперурикемічної терапії може досягатися колхицином (0,5-1,0 мг в день) та / або нестероїдними протизапальними засобами (з гастропротекцією). Профілактику слід починати за 2 тижні до початку прийому алопуринолу.

- При скасуванні алопуринолу рівень сечової кислоти наростає швидко (3-4 дні).

- Терапія алопуринолом довічна під суворим наглядом

У разі якщо цільові значення СК не можуть бути досягнуті на тлі прийому відповідної дози алопуринолу, останній слід замінити на фебуксостат / інші урікозурічні засоби або їх комбінацію. Фебуксостат або

урікозуричні засоби (пробенецид або бензбромарон) можуть використовуватися при непереносимості алопуринолу. Фебуксостат вважається потужним непуриновим селективним інгібітором ксантиноксидази, дозволений для застосування в Європі в добовій дозі 80 і 120 мг. Фебуксостат метаболізується в печінці, ниркова екскреція не є основним шляхом елімінації, все це дозволяє використовувати препарат у пацієнтів з легкою/середньої важкістю нирковою недостатністю. Короткочасне дослідження II фази та три великомасштабних рандомізованих клінічних дослідження довели перевагу фебуксостата (80 або 120 мг) в зниженні рівня урікемії в порівнянні з дозою алопуринолу, яка найбільш часто використовується (300 мг).

Рекомендується призначати урикозуричні засоби у вигляді монотерапії або в поєднанні з алопуринолом хворим, які не відповіли в належній мірі на прийом тільки алопуринолу. Бензбромарон (50-200 мг/добу) є більш потужним урикозуричним засобом в порівнянні з пробенецидом (1-2 г / сут). Рекомендації щодо призначення комбінованої терапії алопуринолом та урикозуричним засобом засновані на результатах неконтрольованих досліджень, які довели перевагу комбінації пробенецид / аллопуринол або бензбромарон / аллопуринол в порівнянні з монотерапією алопуринолом.

**Пеглотіказа** - інфузійний розчин ензимів, який швидко розчиняє уратні кристали (відкладення солей сечової кислоти). Застосовується внутрішньовенно двічі на місяць для стабілізації стану хворих на тяжку форму подагри, яким не допомагають традиційні препарати. Визнана потужним уратзнижуючим засобом для лікування рефрактерної подагри.

**Пробенецид** - препарат, який перешкоджає повторному всмоктуванню сечової кислоти в ниркових канальцях і підсилює її виведення з сечею.

#### **Основи лікування пацієнтів з уратним нефролітіазом**

- Усунення факторів, що можуть привести до порушення уратного метаболізму
- Коррекція супутніх захворювань
- Збільшення діурезу (при відсутності протипоказань прийом рідини до 2-3 л в день)
- Низькопуринова дієта
- Нормалізація рН: за рекомендацією уролога призначення препаратів, які здійснюють зсув реакції сечі в лужну сторону та підтримують рН на рівні 6,2-7,5

- Аллопуринол з урахуванням функціональної здатності нирок (ШКФ)

## **ПРОГНОЗ**

В цілому при своєчасному діагнозі та адекватній терапії прогноз при подагрі сприятливий. Поразка суглобів, однак, може значно знижувати якість життя та працездатність хворих, а в окремих випадках приводити до інвалідності.

Найбільш прогностично несприятливими факторами вважаються: ранній розвиток захворювання (до 30 років), стійка гіперурикемія більш 600 мкмоль/л, стійка гіперурикозурія більш 1100 мг / сут, наявність сечокам'яної хвороби в поєднанні з інфекцією сечовивідних шляхів, прогресуюча нефропатія, особливо в поєднанні з цукровим діабетом і артеріальною гіпертензією.

Прогноз життя визначається супутнім ураженням серцево-судинної системи і порушенням функціональної здатності нирок. Основними причинами смерті хворих на подагру є серцево-судинні події і почечная недостатність (18-25%).

## **ПРОФІЛАКТИКА**

### **Первинна**

Виявлення безсимптомної гіперурикемії у родичів хворих на подагру та її корекція:

- Раціональне харчування, в першу чергу в сім'ях, де є випадки подагри.
- Заборона алкоголю, особливо червоних вин, шампанського.
- Попередження ожиріння, артеріальної гіпертонії, порушень вуглеводного обміну.
- Адекватні фізичні навантаження.
- Уникати переохолодження.
- Застосування лікарських засобів строго за показаннями, особливо здатних порушувати уратний метаболізм (діуретики, аспірин).

### **Вторинна**

- Раннє виявлення та раціональне лікування подагри.
- Попередження повторних подагричних кризів.
- Боротьба з позасуглобовими проявами хвороби, особливо з нефропатіями.

## СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

1. У хворого 47 років, відзначається наступне поєднання симптомів: раннє залучення до процесу плюснефалангового суглоба великого пальця стопи, в період загострення різке почервоніння, дефігурація суглобів, підвищення температури, нефропатія, напади ниркової коліки, підшкірні вузлики на вушних раковинах і ліктях. Для якого захворювання це характерно:

- ревматоїдний поліартрит
- ревматичний поліартрит
- деформуючий остеоартроз
- подагра\*
- реактивний поліартрит

2. Хворий А. 45 років поступив у відділення з нападом гострого артрити правого гомілковостопного суглоба. Напад розпочався раптово, під ранок. Супроводжується підвищенням температури до 37,5 С. Область суглоба набрякла, гіперемована, болюча. Місяць тому відзначав аналогічний напад, з ураженням плюснефалангового суглоба правої ноги, який пройшов самостійно. Був виставлений попередній діагноз подагри. Які діагностичні дослідження є найбільш інформативними:

- рентгенологічне дослідження
- загальний аналіз крові, сечі
- дослідження концентрації сечової кислоти в сироватці крові, рентгенологічне дослідження\*
- рентгенологічне дослідження, загальний аналіз крові, сечі
- пункція суглоба

3. Причина виклику лікаря додому до чоловіка 45 років - сильний біль у правій стопі. З'ясовується, що напередодні він був в гостях на дні народження друга, де були шашлики і червоне вино у великій кількості. Біль почався раптово близько 6-ї години ранку і локалізувався переважно в області I-II плюснефалангових суглобів правої стопи. Шкіра над суглобом великого пальця різко гіперемована, гаряча на дотик, набряк поширюється на сусідні м'які тканини, пальпація різко болюча, рух та ходьба практично неможливі. Турбує слабкість, температура тіла 37,6<sup>0</sup>С, головний біль. Такий стан виник вперше в житті. Ви підозрюєте подагричну атаку. Ваша діагностична тактика - призначення:



- Пункції суглоба
- Клінічного аналізу крові
- Аналізу крові на сечову кислоту
- Рентгенограми стоп
- Аналізу добової сечі на сечову кислоту\*

4. Для подагри не характерно:

- 1) асиметричне ураження суглобів кистей
- 2) оборотне ураження гомілковостопних і колінних суглобів
- 3) ураження I плюсневого суглоба
- 4) ураження суглобів шийно-грудного відділу хребта\*

5. Рентгенологічно для подагри є специфічним:

- 1) округлі "штамповані" дефекти епіфізів\*
- 2) звуження суглобової щілини
- 3) узури епіфізів
- 4) остефіти
- 5) підвивихи суглобів кисті
- 6) розширення суглобової щілини

### **Питання:**

1. Дайте сучасне поняття гіперурикемії.
2. Які найбільш значущі фактори ризику розвитку подагри?
3. Які існують діагностичні критерії гострого подагричного артриту?
4. Які ознаки хронічної тофусної подагри?
5. Які клінічні характеристики типові для подагричного артриту?
6. Який рівень сечової кислоти відповідає поняттю гіперурикемія?
7. Які найбільш характерні ураження нирок при подагрі?
8. Які особливості подагри в літньому віці?
9. Які сучасні підходи лікування гострого подагричного артриту?
10. Які основні сучасні принципи антигіперурикемічної терапії в період між нападами?

### **Список літератури:**

1. "Ревматические заболевания. В 3-х томах. Под ред. Клиппел Джон Х. и др./Перевод Насонов Е.Л., Насонова В. А., Олюнин Ю. А., Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2014 г.
2. Елисеев МС. Алгоритм диагностики и лечения подагры. Русский медицинский журнал. 2015;23(7):410—4.
3. Dalbeth N, Fransen J, Jansen TL, et al. New classification criteria for gout: a framework for progress. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1748-53.
4. EULAR 2016. P Richette, M Doherty, E Pascual, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2016.
5. Taylor WJ, Fransen J, Dalbeth N, et al. Performance of classification criteria for gout in early and established disease. *Ann Rheum Dis* 2014. pii: annrheumdis-2014-206364.
6. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):328-35.

## СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Близько півмільйона жителів Європи та чверті мільйона в США страждають системним червоним вовчаком (СЧВ). Хвороба уражає переважно жінок репродуктивного віку (30-50 випадків на 100 тис. населення), але може розвиватися з однаковою частотою як в дитячому, так і в похилому віці у людей будь-якої статі. СЧВ характеризується полісиндромальністю, хвилеподібним перебігом та зміною періодів загострення і ремісії з тенденцією до прогресування.

Для клініциста діагноз СЧВ часто асоціюється з потенційно несприятливими прогнозами та можливими діагностичними помилками, оскільки клінічні прояви широко варіюють в межах від мінімальних до важких уражень життєво-важливих органів, плюс точний час початку їх маніфестації важко вказати. Завдяки системності уражень курацію таких пацієнтів проводять лікарі декількох спеціальностей одночасно: ревматологи, невропатологи, нефрологи та ін. З точки зору імунології вовчак є цікавим для розгляду, бо всі ключові компоненти імунної системи беруть участь у основних патогенетичних механізмах розвитку хвороби.

Важливо відмітити, що хворі СЧВ мають підвищений ризик розвитку супутніх патологічних станів та захворювань, як внаслідок самої СЧВ, так і на фоні її лікування. Ризик смертності пацієнтів з СЧВ в 5 разів вищий, ніж у популяції. В когортних спостереженнях та дослідженнях випадок-контроль інфекційні захворювання, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, остеопороз, аваскулярні некрози кісток та деякі форми раку (неходжкінська лімфома, рак легень чи гепатобіліарної системи) визнано найбільш частими супутніми захворюваннями та причинами смертності у хворих з СЧВ.

Визначення прогнозу разом із визначенням показників активності захворювання, його тяжкості та супутнє ураження органів-мішеней є важливими критеріями моніторингу СЧВ. Особливу увагу потрібно приділити тій обставині, що на сьогодні прогноз пацієнтів суттєво покращився за рахунок раннього виявлення та встановлення діагнозу, адекватного використання імуносупресивних препаратів та доступність сучасних методів лікування при поліорганному ураженні.

Отже, зараз виживання хворих на СЧВ протягом 10 років складає 90%, а 20-ти років - 70% [13,14].

**Системний червоний вовчак** (хвороба Лібмана-Сакса) – гостра або хронічна ревматична хвороба з вираженою аутоімунізацією і переважним ураженням шкіри, судин і нирок. В основі хвороби, крім системної дезорганізації сполучної тканини і судин мікроциркуляторного русла, лежить патологія ядер клітин і виражені імунні порушення.

**Етіологія.** Причиною розвитку системного червоного вовчака найбільш вірогідно є вірус. Це підтверджується електронномікроскопічно наявністю в ендотеліоцитах, лімфоцитах і тромбоцитах хворих вірусоподібних включень, а також високим титром антитіл до вірусу кору, краснухи, парагрипу та інших РНК-вмісних вірусів із групи параміксовірусів. Не виключено, що вірусна інфекція розвивається вторинно на фоні клітинного імунодефіциту. Хворіють переважно жінки у віці 18-25 років. Велике значення має спадкова схильність.

**Патогенез.** В основі патогенезу хвороби лежать порушення регуляції гуморального і клітинного імунітету, а саме зниження Т-клітинного контролю за рахунок пошкодження Т-лімфоцитів вірусом, а також сенсibilізації організму компонентами ДНК ядер клітин. Порушення гуморального імунітету проявляється у гіперчутливості негайного типу. В крові хворих виявляється широкий спектр аутоантитіл до ДНК ядер власних клітин і циркулюючі імунні комплекси, які фіксуються в сполучній тканині і стінках судин різних органів. Ці комплекси викликають в них запалення і фібриноїдний некроз. Порушення клітинних імунних реакцій (гіперчутливість сповільненого типу) виражається у лімфомакрофагальній інфільтрації, яка руйнує тканинні структури.

**Патологічна анатомія.** При системному червоному вовчаку пошкоджуються багато органів, тому клінічна симптоматика і його морфологічна картина дуже поліморфна. Крім цього, остання неспецифічна. Діагноз встановлюється на основі комплексного дослідження внутрішніх органів і базується в основному на основі мікроскопічних даних. Головним чином біопсія допомагає і при прижиттєвій верифікації діагнозу.

Найбільш яскраві зміни при системному червоному вовчаку розвиваються у сполучній тканині (підшкірній, білясуглобовій,

міжм'язовій), в стінках судин мікроциркуляторного русла, в серці, нирках та імунокомпетентних органах. Їх можна розподілити на п'ять груп.

До першої групи відносять фібриноїдний некроз сполучної тканини і стінок судин. Характерно, що фібриноїд при системному червоному вовчаку містить зруйнований ядерний білок і глибоки хроматину.

Друга група представлена запальними змінами – інерстиціальним продуктивним запаленням внутрішніх органів і серозних оболонок (полісирозит), а також васкулітом. У клітинному інфільтраті переважають лімфоцити, макрофаги, плазматичні клітини. Васкуліт проявляється у пошкодженні судин мікроциркуляторного русла: артеріоліт, капелярит, венуліт.

Третю групу становлять прояви склерозу, як наслідок змін, характерних для попередніх груп. Специфічним слід вважати периартеріальний "цибулинний" склероз у селезінці (колагенові волокна розміщуються концентрично, нагадують поперечний розріз цибулі).

До четвертої групи відносять ядерну патологію, яка виражається в утворенні вовчакових клітин. Генез їх полягає в тому, що при системному червоному вовчаку клітини внутрішніх органів (найбільш виражено у лімфовузлах) втрачають ДНК і розпадаються. Макроскопічно такі ядра бліді, а фрагменти зруйнованого ядра називають гематоксиліновими тільцями (інтенсивно сприймають гематоксилін). ці глибоки захоплюються макрофагами. У таких випадках макрофаги називають вовчаковими клітинами, наявність їх у крові служить важливою діагностичною ознакою.

До п'ятої групи слід віднести гіперпластичні процеси імунокопетентних органів.

Основними вісцеральними проявами системного червоного вовчаку є:

- 1) вовчаковий нефрит і гломерулонефрит, які завершуються зморщенням нирок і уремією;
- 2) ендокардит Лібмана і Сакса – абактеріальний бородавчастий ендокардит;
- 3) наявність фігури метелика – наявність на шкірі бокових поверхонь обличчя, з'єднаних вузькою стрічкою на переніссі червоного кольору ділянок;
- 4) синовіт – не настільки виражений, щоб викликати деформацію суглобів.

**Ускладнення.** Найбільш небезпечними ускладненнями є ниркова недостатність, як результат вовчакового нефриту, а також герпетичний стан, який виникає внаслідок зниження опірності організму при застосуванні стероїдних гормональних препаратів для лікування хворих.

Смерть хворих на системний червоний вовчак настає переважно від ниркової недостатності, сепсису, а також приєднання вторинної інфекції, наприклад, туберкульозу.

**Провокуючі чинники:** непереносимість ліків, вакцин, сироваток, фото-сенсibilізація, ультразвукове опромінювання, вагітність, пологи, аборти.

### **Класифікація системного червоного вовчаку**

**За характером перебігу,** початку хвороби і подальшому прогресуванні.

- гостре.
- підгостре.
- хронічне:
  1. рецидивуючий поліартрит або серозит;
  2. синдром дискоїдного червоного вовчаку;
  3. синдром Рейно;
  4. синдром Верльгофа;
  5. епілептиформний синдром.

**За активністю:**

1. Активна фаза: висока (ІІІ ступінь), помірна (ІІ ступінь), мінімальна (І ступінь).
2. Неактивна фаза (ремісія).

### **Клінічна картина**

Хворіють переважно жінки, частіше всього у віці 14-40 років. Початкові прояви полягають в слабкості, схудненні, підвищенні температури тіла. Ураження шкіри і слизових оболонок найбільш частий синдром системного червоного вовчаку. Дискоїдні вогнища вовчаку - шкірна (не генералізована) форма вовчаку, що проявляється окремими вогнищевими ураженнями шкіри на відкритих ділянках тіла - лиця, шиї, вушних раковинах, губах.

Таблиця 1.

### **Клінічні прояви СЧВ**

Уражені органи та системи	Клінічні прояви
Шкіра (55-90%)	<p>Еритема над скроневими підвищеннями («метелик»)</p> <p>Фотодерматоз</p> <p>Ізольовані та зливні плями по типу ексудативної еритеми</p> <p>Дискоїдні вогнища, папулосквамозні та кільцеподібні висипання, панікуліт</p> <p>Люпус-хейліт</p> <p>Сітчатє лівєдо (васкуліт)</p> <p>Капілярити пальців і долонь</p> <p>Трофічні порушення (сухість шкіри, алопеція, деформація та ламкість нігтів)</p>
Слизові оболонки (7-40%)	Ерозії та/або виразки на слизовій оболонці рота і носа, часто безболісні
Опорно - руховий апарат (80-90%)	<p>Артралгії</p> <p>Неерозивний артрит «Ревматоїдоподібна» деформація пальців кистей (артропатія Жаку)</p> <p>Міалгії, аміотрофії</p>
Органи дихання (15-50%)	<p>Плеврит</p> <p>Гострий вовчаковий пневмоніт</p> <p>Фіброзуєчий альвеоліт</p> <p>Легенева гіпертензія</p> <p>Тромбоемболії легеневої артерії</p>
Серцево-судинна система (50-80%)	<p>Перикардит</p> <p>Міокардит</p> <p>Ендокардит</p> <p>Васкуліт</p> <p>Вторинна артеріальна гіпертензія</p> <p>Вторинне атеросклеротичне ураження коронарних артерій з подальшим розвитком інфаркту міокарду</p>
Шлунково-кишечний тракт (50%)	<p>Диспептичні порушення</p> <p>Асцит</p> <p>Перитоніт</p>

	Панкреатит Васкуліт судин кишечника
Нирки (35-90%)	Вовчаковий нефрит (6 морфологічних варіантів) Інтерстиційний нефрит Судинні ураження
Центральна нервова система (10-80%)	Вовчаковий цереброваскуліт із судомами, психічні порушення, розвиток гострого психозу та ін.
Система кровотворення (50-85%)	Анемія Лейкопенія Тромбоцитопенія Лімфопенія
Ретикуло-ендотеліальна система (15-20%)	Генералізована лімфаденопатія Спленомегалія Гепатомегалія

### Діагностика

Діагностика СЧВ заснована на детальному зборі анамнезу, клінічному обстеженні, проведенні необхідних лабораторних та інструментальних методів обстеження, використанні стандартизованих діагностичних критеріїв.

Клінічні прояви СЧВ базуються на конституційних порушеннях (слабкість, лихоманка, зниження маси тіла) та синдромах ураження внутрішніх органів(табл.1).

Ураження нирок при СЧВ є найбільш частим симптомокомплексом, хоча 1/5-1/3 випадків захворювання починаються зі шкірного синдрому, тому хворих направляють до дерматолога. Є випадки, коли дерматолог не брав до уваги розвиток загальних симптомів, суглобовий синдром, гематологічні та імунологічних показників. Найбільш часто СЧВ проявляється як комплекс конституційних симптомів, ураження шкіри, опорно-рухового апарату та незначних змін з боку системи кровотворення (табл.1). Проте відомі випадки маніфестації захворювання і з гематологічних порушень, змін з боку нирок та психоневрологічних проявів.

Лабораторні тести, що призначаються в ревматології, дозволяють отримати об'єктивну інформацію про характер імунопатологічних порушень на фоні ревматологічних захворювань і є важливим



інструментом в діагностиці, оцінці активності захворювання, тяжкості течії, прогнозі та оцінці ефективності проведеної терапії.

Перше місце в лабораторній діагностиці ревматичних захворювань займають серологічні тести, що дозволяють визначити циркулюючі аутоантитіла. Основними діагностичними лабораторними маркерами ревматичних захворювань є антинуклеарні антитіла (АНА), ревматоїдний фактор (РФ), антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП), антифосфоліпідні антитіла (АФЛА) та антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА). Позитивні результати визначення цих аутоантитіл відносяться до числа діагностичних критеріїв багатьох системних ревматичних захворювань і можуть використовуватися для оцінки їх активності та прогнозу.

Характерною ознакою аутоімунних ревматичних захворювань є одночасна присутність в сировотці крові хворого декількох типів аутоантитіл із різною специфічністю, тобто профілю аутоантитіл. Саме у зв'язку із цим розроблено стандартні профілі аутоантитіл для діагностики системних ревматичних захворювань, оцінка яких значно підвищує діагностичну та прогностичну цінність визначення аутоантитіл при подібних захворюваннях (табл. 2).

Таблиця 2.

**Стандартні профілі аутоантитіл для діагностики системних ревматичних захворювань.**

<b>Захворювання</b>	<b>Профіль аутоантитіл</b>
Системний червоний вовчак	Антинуклеарний фактор (АНФ), аДНК, аSm, аRo/SS-A, аLa/SS-B, антитіла до рибонуклеопротеїну (аРНП), антитіла до кардіоліпіну (аКЛ), аС1q
Ревматоїдний артрит	IgM/IgA РФ, антитіла до цитрулінованих білків (АЦЦП), АМЦВ, антикератинові антитіла, антиперинуклеарний фактор, антифілагринові антитіла, антитіла до Ра 33, ВіР (Р-68)
Антифосфоліпідний синдром	IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM антитіла до $\beta$ 2-глікопротеїну I ( $\alpha\beta$ 2-ГПІ), вовчаковий антикоагулянт (ВА)

Системна склеродермія	aScl-70, антицентромірні антитіла, антинуклеоларні антитіла (aTh/To, aРНК-полімераза III, aPM-Scl, aU1 РНП, антитіла до фібриларину - aU3 РНП)
Поліміозит/дерматомиозит	Антитіла до аміноацилсинтетаз tРНК - Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS; антитіла до SRP, Mi-2, PM-Scl, KJ
Системні васкуліти	Цитоплазматичні АНЦА (цАНЦА), перинуклеарні АНЦА (пАНЦА), антитіла до протеїнази 3 та мієлопероксидази
Аутоімунні гепатити	АНФ, антитіла до гладкої мускулатури, мікросом печінки та нирок типу - LKM 1, цитоплазматичного антигену печінки LC 1, розчинного антигену печінки/підшлункової залози SLA/LP, мітохондрій - AMA-M 2
Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт)	IgG/IgA Anti-Saccharomyces Cerevisiae - ASCA, атипічні пАНЦА

*Скорочення: aКЛ - антитіла до кардіоліпіну; АМЦВ – антитіла до модифікованого цитрулінованого віментину; АНЦА - антинеїтрофільніцитоплазматичні антитіла; АНФ - антинуклеарний фактор; aРНП - антитіла до рибонуклеопротеїну; АЦЦП - антитіла до циклічного цитрулінованогопептиду; ВА - вовчаковий антикоагулянт; пАНЦА - перинуклеарні АНЦА; цАНЦА - цитоплазматичні АНЦА.*

Дані фізикального обстеження (висип, артрит, серозит, судомний синдром, психоз) сумісно із клінічним аналізом крові та сечі, а також результатами імунологічного аналізу крові та інструментальних досліджень є критеріями оцінки залучення органів та систем в патологічний процес (табл.3).

Таблиця 3.

### Дані лабораторно-інструментальних досліджень при СЧВ [23,35]

Метод дослідження	Ознака
Клінічний аналіз крові	<p>↑ШОЕ (ознака активності)</p> <p>Анемія</p> <p>Лейкопенія</p> <p>Лімфопенія</p> <p>Тромбоцитопенія</p>
Клінічний аналіз сечі	<p>Протеїнурія</p> <p>Клітинні циліндри</p>
Біохімічне дослідження	<p>Гіпергамаглобулінемія (↑IgG,IgM)</p> <p>Гіпокомплементемія (CH50: C3)</p> <p>Кріоглобулінемія – у 8-80% випадків</p> <p>Ревматоїдний фактор – у 5-40% випадків</p>
Імунологічне/серологічне дослідження	<p><b>ЛЕ-клітини*</b> (ознака активності) – у 70-80% випадків</p> <p>у 70-80% випадків ятрогенний червоний вовчак.</p> <p><b>Антинуклеарний фактор (АНФ)</b> (<i>скринінг-діагностика СЧВ</i>)</p> <p>– гетерогенна популяція аутоантитіл, що реагують с різними компонентами ядра клітини; визначають у 95% хворих СЧВ (зазвичай у високих титрах);</p> <p>його відсутність у більшості випадків свідчить про виключення діагнозу СЧВ.</p> <p><b>Антинуклеарні антитіла (АТ):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- АТ до нативної ДНК (відносно специфічний маркер СЧВ, використовується для оцінки активності захворювання);</li> <li>- визначається у 50-90% хворих;</li> <li>- АТ до гістонів – більш характерний для ятрогенного (медикаментозного) вовчака;</li> <li>- АТ до Sm-антигена (високоспецифічний маркер СЧВ) – визначають у 10-30% всіх випадків;</li> <li>- АТ до малих рибонуклеопротеїдів ядра –</li> </ul>

	<p>частіше визначають у хворих з проявами змішаного захворювання сполучної тканини, з частотою 45% випадків;</p> <p>- <i>AT</i> до <i>Ro/SS-A</i>-антиген асоціюється з лімфопенією, тромбоцитопенією, фотодерматитом, легневим фіброзом, синдромом Шегрена, визначаються у 35-57% випадків СЧВ;</p> <p>- <i>At</i> до <i>La(SS-B)</i>-антигену – часто визначаються сумісно із <i>AT</i> до <i>Ro/SS-A</i>-антигену.</p> <p><b>Антифосфоліпідні АТ:</b></p> <p>- підвищення рівня IgG и IgM (АТ до кардіоліпіну);</p> <p>- позитивний тест на вовчаковий антикоагулянт.</p> <p><b>Реакція Васермана</b> – умовнопозитивний тест протягом 6 міс. На фоні підтвердженої відсутності сифілісу за допомогою реакції іммобілізації блідої трепонеми та тесту флуоресцентної абсорбції трепонемних АТ.</p>
Патогістологія шкіри	<p>Фолікулярний гіперкератоз, дистрофія вакуолей базальних кератиноцитів, атрофія епідермісу, базофільна дегенерація, фібриноїдний набряк колагену, периваскулярна лімфоцитарна інфільтрація.</p>
ПІФ - пряма імунофлюоресценція	<p>В неураженій шкірі (як і у вогнищі ураження): відкладаються депозити C1q-комплементу, імуноглобулінів у дермоепідермальному сполученні – ця ознака високоспецифічний маркер, який використовують для диференційної діагностики СЧВ.</p>

*Примітки: \* LE-клітини визначаються лише при найбільш тяжких ураженнях у хворих з раніше не діагностованим червоним вовчаком.*

*Діагностичне значення має визначення їх у достатній кількості (5 та більше на 1000 лейкоцитів), бо одиничні LE-клітини можуть спостерігатися і при інших захворюваннях.*

Рентгенологічні зміни в кистях при СЧВ включають: симетричний поліартрит, частіше неерозивний або із одиничними поверхневими ерозіями; деформуючу неерозивну артропатію; остеонекрози; кальцифікати м'яких тканин та остеосклероз дистальних фаланг пальців (акросклероз).

Хронічний поліартрит при СЧВ не має специфічних ознак і характеризується потовщенням м'яких тканин, навколосуглобовим остеопорозом. Незначне звуження суглобових щілин, субхондральні кістоподібні просвіти кісткової тканини та одиничні ерозії суглобових поверхонь зустрічаються рідко в епіфізі променевої кістки та п'ясних голівках кісток. Деформуюча неерозивна артропатія (синдром Жаку) відмічається у 5-40% хворих СЧВ. Ці зміни зазвичай визначаються у кистях. Проявляються кістково-суглобовими деформаціями по типу «шиї лебедя», «бутоньєрки», а також у вигляді ульнарних девіацій п'ясно-фалангових суглобів та підвивихів I зап'ясно-п'ясного суглобів з перерозгинанням великого пальця кисті, що є особливо характерною ознакою для вовчакової артропатії. При СЧВ зустрічаються лінійні та округлі кальцифікати в підшкірній жировій клітковині та периартикулярних м'яких тканинах в ділянці зап'ясть та п'ясно-фалангових суглобів. Частий рентгенологічний симптом, що визначається при СЧВ, є внутрішньокістковий остеосклероз дистальних фаланг (акросклероз). На рентгенограмах кистей визначають множинні склеротичні ущільнення кісткової тканини, що локалізуються в центральних відділах фаланг пальців. На фоні тривалого прийому глюкокортикоїдів або при системному васкуліті виявляють характерні зміни в суглобах – остеонекрози, що визначаються в різних великих суглобах та кістках зап'ясть (особливо часто в човноподібних кістках зап'ясть) і проявляються вони перебудовою по типу кіст зі склеротичними змінами в центральній частині кістки, як наслідок, руйнування та вторинна її деформація.

Для оцінки функціональних можливостей нирок, ступеня їх ураження, а в подальшому і ефективності проведеної терапії необхідно провести біопсію нирок, дослідження осаду сечі та пробу Реберга. Дослідження

біопсійного матеріалу нирок, шкіри, лімфатичних вузлів, синовії виявляє досить характерні гістологічні зміни: патологію ядер, вовчаковий гломерулонефрит, васкуліти, дезорганізацію сполучної тканини на фоні позитивних результатів імунофлюоресценції.

Діагностичне обстеження хворих СЧВ із психоневрологічною симптоматикою має включати ті ж діагностичні тести та дослідження, що проводяться у неревматичних пацієнтів з подібною симптоматикою ураження ЦНС.

Для діагностики СЧВ у 1982 р. Американською колегією ревматологів було прийнято критерії, які в подальшому було покладено в основу 11 класифікаційних критеріїв СЧВ, що переглядалися востаннє в 1997 р. (табл.4).

Таблиця 4.

**Діагностичні критерії Американської колегії ревматологів (1997 р.)**

Ознака	Характеристика
Висип на скронях	Фіксована еритема на скронях пласка або дещо підвищується над поверхнею шкіри, має тенденцію до поширення в носо-губну ділянку.
Дискоїдний висип	Еритематозні пляшки, що підвищуються над рівнем шкіри із шкірними лусочками, що злипаються та фолікулярними пробками; на місці попередніх вогнищ можуть лишатися атрофічні рубці.
Фотосенсибілізація	Шкірний висип, що виникає в результаті неадекватної відповіді на сонячне проміння.
Виразки в ротовій порожнині	Виразки порожнини рота чи носоглотки; зазвичай безболісні.
Артрит	Неерозивний артрит, що уражає 2 та більше периферичних суглобів, супроводжується болем, набряком та утворенням ексудату.
Серозит	Плеврит (плевральний біль, шум тертя плеври або плевральний ексудат) та/або перикардит (що підтверджено за допомогою ЕХО-кардіографії або є шум тертя перикарду аускультативно).
Ураження	Персистуюча протеїнурія $\geq 0,5$ г/доб або циліндрурія

нирок:	(еритроцитарна, гемоглобінова, зерниста чи змішана).
Ураження ЦНС	Судоми чи психоз (за умови відсутності прийому препаратів та метаболічних порушень).
Гематологічні порушення	Гемолітична анемія із ретикулоцитозом або лейкопенією $<4 \times 10^9/\text{л}$ (зареєстровано 2 і більше разів), або тромбоцитопенією $<100 \times 10^9/\text{л}$ (за умови відсутності прийому специфічних лікарських препаратів).
Імунологічні порушення	Антитіла до нативної ДНК в підвищених титрах. Наявність антитіл до Sm-антигену. Наявність антифосфоліпідних антитіл: а) підвищений титр антитіл до кардіоліпіну; б) визначення вовчакового антикоагулянту при використанні стандартних методів; Псевдопозитивна серологічна реакція (реакція Васермана) протягом мінімум 6 міс. за умови підтвердженої відсутності сифілісу за допомогою реакції іммобілізації блідої трепонеми чи тесту флуоресцентної абсорбції трепонемних антитіл.
Антинуклеарні антитіла	Підвищення титру антинуклеарних антитіл, що визначається методом непрямой імунофлуоресценції або за допомогою схожих методик, в будь-який період хвороби за умови відсутності прийому лікарських засобів, які можуть індукувати вовчакоподібний синдром

Мал.1 Алгоритм діагностики системного червоного вовчаку (СЧВ).

Скорочення: АКР – Американська колегія ревматологів; АТ – антитіла.

Для встановлення діагнозу СЧВ достатньо 4 із 11 вищеперерахованих ознак, що було зареєстровано послідовно або одночасно протягом будь-якого періоду спостереження за хворим. При цьому чутливість критеріїв складає 85%, специфічність – 95%. Діагностика може бути ускладнена на ранніх етапах хвороби чи при атипічних варіантах її перебігу.

У пацієнтів, що мають два або більше симптомів чи ознак, які важко пояснити і які співпадають із перерахованими в таблиці 4, Американська колегія ревматологів рекомендує проведення тестування на антинуклеарні антитіла [рівень доказовості С]. Пацієнтам з ізольованими міалгіями чи артралгіями без специфічних клінічних ознак СЧВ визначати

титр антинуклеарних антитіл чи інших аутоантитіл не показано задля уникнення високої частоти виникнення псевдопозитивних результатів. У більшості випадків стійкий негативних титр антинуклеарних антитіл (менше 1:40) дозволяє виключати діагноз СЧВ [46]. Алгоритм діагностики СЧВ представлено на мал. 1.

Для оцінки ступеня активності захворювання використовують індекси активності:

BILAG (British Isles Lupus Assesment Group Scale), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure) and SLEDAI (the Sytemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Параметри, що можуть бути використані для контролю та нагляду за пацієнтами з СЧВ, включають характер та обсяг ураження шкіри, артрити, серозит, неврологічні прояви, показники загального аналізу крові (анемія, тромбоцитопенія, лімфопенія), рівень С3/С4, антиС1q, аДНК та індекси активності СЧВ. Для уточнення характеру та об'єму ураження нирок та ЦНС, пацієнтам з СЧВ показано проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку та біопсії нирок.

#### Діагностичні критерії системного червоного вовчачу (С. А. Насонова)

##### **Великі діагностичні критерії**

1. «Метелик» на обличчі;
2. люпус-артрит;
3. люпус-пневмоніт;
4. LE-клітини в крові (у нормі - відсутні; до 5 на 1000 лейкоцитів - одиничні, 5-10 на 1000 лейкоцитів - помірна кількість, більше 10 - велика кількість);
5. АНФ у великому титрі;
6. аутоімунний синдром Верльгофа;
7. Кумбс-позитивна гемолітична анемія;
8. люпус-нефрит;
9. гематоксилінові тільця в матеріалі біопсії: набряклі ядра загиблих клітин з лізованим хроматином;
10. характерна патоморфологія у видаленій селезінці («цибулинний склероз» - шарувате кільцеподібне розростання колагенових волокон у вигляді муфти навколо склерозованих артерій і артеріол) або при біопсіях шкіри (васкуліти, імунофлюоресцентне свічення імуноглобулінів на базальній мембрані в області дермоепідермального стику), нирки



(фібриноід капілярів клубочків, гіалінові тромби, феномен «дротяних петель» - потовщені, просочені плазмовими білками базальні мембрани гломерулярних капілярів), синовії, лімфатичного вузла.

### **Малі діагностичні критерії**

1. лихоманка більше 37.5 протягом декількох днів;
2. невмотивована втрата маси (на 5 кг і більш протягом короткого часу) і порушення трофіки;
3. капілярити на пальцях;
4. неспецифічний шкірний синдром (багатоформова еритема, кропив'янка);
5. полісерозити - плеврит, перикардит;
6. лімфаденопатія;
7. гепатоспленомегалія;
8. міокардит;
9. ураження ЦНС;
10. поліневрит;
11. поліміозити, поліміалгії;
12. поліартралгії;
13. синдром Рейно;
14. збільшення ШОЄ (понад 20 мм/ч);
15. лейкопенія (менше  $4 \cdot 10^9$ /л);
16. анемія (гемоглобін менше 100 грама/л);
17. тромбоцитопенія (менше  $100 \cdot 10^9$ /л);
18. гіпергамаглобулінемія (більше 22%);
19. АНФ в низькому титрі;
20. вільні LE-тілця;
21. стійко позитивна реакція Вассермана;
22. змінена тромбоеластограма

Діагноз системного червоного вовчаку достовірний при поєднанні трьох великих ознак, причому один обов'язковий - наявність «метелика», LE-клітин у великій кількості або АНФ у високому титрі, гематоксилінових тілець. За наявності тільки малих ознак або при поєднанні малих ознак з люпус-артритом діагноз системного червоного вовчаку вважається за вірогідний.

**Диференціальна діагностика.** Системний червоний вовчак диференціюють з іншими дифузними хворобами сполучної тканини, а також з ревмокардитом, затяжним септичним ендокардитом, ревматоїдним артритом, гемобластозами, лікарською хворобою. При диференціальній діагностиці системного червоного вовчаку і ревмокардиту враховують наявність у хворих системним червоним вовчаком лейкопенії, тромбоцитопенії, відсутність у них пресистолічного шуму, низькі титри протистрептококових антитіл, поєднання кардіальної патології з лімфаденопатією, протеїнурією. При диференціальному діагнозі із затяжним септичним ендокардитом орієнтуються на результати бактеріологічного дослідження крові, часто аортальна вада зустрічається при септичному ендокардиті.

На відміну від ревматоїдного артриту суглобовий синдром при системному червоному вовчаку часто поєднується з полісерозитом, ураженням шкіри і не є основним симптомом захворювання. При диференціальному діагнозі системного червоного вовчаку і деяких гемобластозів (гострий лейкоз, мієломна хвороба, лімфогранулематоз) слід ґрунтуватися на даних морфологічного дослідження кісткового мозку і лімфатичних вузлів. Лікарська хвороба нерідко нагадує системний червоний вовчак. Правильному діагнозу сприяє іноді спостереження за перебігом захворювання, часте ураження нирок і наявність великої кількості LE-клітин при системному червоному вовчаку.

#### **Лікування.**

Терапія системного червоного вовчаку включає комплекс заходів, направлених на придушення активності процесу, боротьбу з ускладненнями, підвищення імунобіологічних властивостей організму. Засобом вибору при лікуванні хворих системним червоним вовчаком в даний час є глюкокортикоїдні гормони. Абсолютним показанням до призначення глюкокортикоїдів є гостра, підгостра і загострення хронічного системного червоного вовчаку. Зі всіх препаратів віддають перевагу преднізолону, що викликає менше побічних ефектів. Доза препарату залежить від гостроти перебігу і активності процесу. Хворим з гострим і підгострим перебігом при III ступені активності призначають 40-60 мг преднізолону в добу, при II ступені активності - 30-50 мг. При виборі дози слід також керуватися характером органних поразок. При активному поліартриті призначаються малі і середні дози преднізолону (20-30 мг), при ушкодженні центральної нервової системи, нефротичному синдромі

призначаються високі дози преднізолону - 50-60 мг. Після зменшення активності дозу поступово знижують і переходять на підтримуючу терапію малими дозами (10-20 мг). Дозу преднізолону знижують на 2-2,5 мг в тиждень, а надалі на 2,5 мг в місяць. Існує метод застосування ударних доз глюкокортикоїдів у хворих системним червоним вовчаком (пульс-терапія). При цьому вводять крапельна протягом 30-40 хв. преднізолон або 6-метилпреднизолон в дозі 800-1000 мг/добу протягом 3 днів. У подальшому хворим призначають або відновлюють застосування глюкокортикоїдів всередину в дозі 40-60 мг. Імунодепресанти або цитостатики застосовують у хворих системним червоним вовчаком при неефективності або малій ефективності преднізолону, а також при необхідності продовження терапії у разі ускладнень, викликаних глюкокортикоїдами. Найбільш ефективні азатиоприн і циклофосфан. Похідні 4-амінохінолінового ряду (хлорохін, делягіл) показані при хронічному перебігу системного червоного вовчаку з ураженням шкіри і суглобів. Ці препарати можуть застосовуватися у поєднанні з глюкокортикоїдними гормонами, що дозволяє зменшити дозу гормонів. З групи нестероїдних протизапальних препаратів при системному червоному вовчаку застосовують саліцилати, піразолонові препарати, індометацин в звичайних дозах. Ці препарати підсилюють ефект глюкокортикоїдів. При ураженні нирок, а також за наявності ДВС-синдрому застосовують антикоагулянти (гепарин), препарати що пригнічують агрегацію тромбоцитів (курантил, персонтин), поліпшуючі мікроциркуляцію (реополіглюкін, трентал). В деяких випадках, 43

резистентних до терапії, що проводиться, показано проведення плазмаферезу - видалення у великих кількостях плазми хворих або гемосорбції. Вдосконалення знання іммунопатогенеза СЧВ спричинило за собою розробку і впровадження принципово нового напрямку - застосування генно-інженерних біологічних препаратів. Добре відомо, що фундаментальне значення при аутоімунних захворюваннях, і в першу чергу при СЧВ, мають В-клітини, відповідальні за синтез аутоантитіл і презентування аутоантігенів Т-клітинам. Ритуксимаб являє собою рекомбінантні химерні моноклональні антитіла до поверхневих рецепторів лімфоцитів - CD20. Дія ритуксимабу спрямоване на придушення активності В-клітин за рахунок антитіло-залежної клітинної і комплемент-залежної цитотоксичності, інгібіції клітинної проліферації та індукції апоптозу В-лімфоцитів. Основною мішенню ритуксимабу є клітини-попередники, незрілі, зрілі В-лімфоцити, за винятком плазматичних

клітин, на мембранах яких CD20 не експресується. Показанням до призначення препарату в переважній більшості випадків стало важкий перебіг захворювання, рефрактерних до стандартних методів лікування. Клінічний ефект ритуксимабу супроводжується позитивною динамікою морфологічних змін у клубочках за даними повторних біопсій. Поряд з придушенням активності вовчакового нефриту, відмічається дія ритуксимабу на екстраренальні прояви СЧВ (шкіряний синдром, ураження ЦНС, артрит).

Санаторно-курортне лікування хворим не показане. Хворим потрібно уникати інсоляції, переохолодження, введення різних вакцин і сироваток, фізіотерапевтичних процедур. Хворі системним червоним вовчаком повинні знаходитися під постійним диспансерним спостереженням. Прогноз при системному червоному вовчаку, особливо при гострому перебігу, несприятливий. При сучасних методах лікування системного червоного вовчаку значно збільшується тривалість життя хворих (до 10 і більше років).

Профілактика. Первинна профілактика червоного вовчаку, повинна проводитися відносно родичів I ступеня спорідненості, складових групи ризику особливо ті що мають антигени HLA: A1, A3, B8, B15, B35. Диспансерне спостереження встановлюється за гомозиготними близнятами, у яких є інші ревматичні захворювання, підвищена чутливість. Обличчям з групи ризику по можливості слід відмовитися від антибіотиків, сульфаниламідів, імунних препаратів, уникати інсоляції, охолоджує, фізіотерапії. Протипоказана робота в гарячих цехах, на відкритому повітрі. У осінньо-зимовий період показана вітамінотерапія (ессенціале, пангексавіт, декамевіт). З профілактичною метою шкіру необхідно захищати від сонячної інсоляції і теплових променів. З цією метою рекомендують креми фогем, квант, промінь, весна, а також пасти, що містять салол, триетаноламінову сіль параамінобензойної кислоти в концентрації 5-10%. Прогноз. Слід зазначити різноманітність прогнозу у хворих червоним вовчаком. Так, хронічний дискоїдний еритематоз, що рубцюється, протікає доброякісно і у край рідко трансформується в гостру форму. Системна форма хвороби, що виникла при загостренні хронічної дискоїдної або, частіше, дисемінованого червоного вовчаку протікає сприятливіше, ніж та що виникла спонтанно (форма d'emblee). У останньому випадку наголошуються торпидність перебігу і резистентність до терапії, що обумовлює важкий прогноз. Здійснюються постійне

диспансерне спостереження за хворими з усіма формами червоного вовчаку в період ремісій і безкоштовне лікування хворих системним різновидом червоного вовчаку.

### Тестові завдання

1. Основні фактори, які вважаються етіологічними для розвитку СЧВ:
  - A.\* Спадкова схильність і вплив перенесеної вірусної інфекції.
  - B. Рентгенівське опромінення і введення радіоактивних ізотопів.
  - C. Інсоляція, ультрафіолетове опромінення під час фізіотерапевтичних процедур.
  - D. Введення сироваток і вакцин.
  - E. Перенесені бактеріальні інфекції.
2. Назвіть препарати, які сприяють виникненню медикаментозного системного червоного вовчака:
  - A. Преднізолон, полькортолон, дексаметазон.
  - B. Інгібітори АПФ.
  - C. Диклофенак натрію.
  - D. Допегит, метил-допа.
  - E. \*Апресин, прокаїнамід, хлорпропазин.
3. Про роль вірусної інфекції в етіології системного червоного вовчака свідчать:
  - A. виявлення LE-клітин.
  - B. \*Наявність лімфоцитотоксичних антитіл в сироватці крові.
  - C. Тромбоцитопенія.
  - D. Підвищення рівня ЦІК в сироватці крові.
  - E. Лімфопенія.
4. Підвищення яких антигенів гістосумісності спостерігаються при системному червоному вовчаку?
  - A. \*HLA A11, B7, B35, C4, DR3.
  - B. HLA-B5.
  - C. DR1.
  - D. DR7.
  - E. HLA B-27.
5. Що лежить в основі імунорегулюючих порушень при системному червоному вовчаку?
  - A. Порушення фагоцитозу.
  - B. Зміни в системі комплементу.

С. \*Дефіцит супресорної функції Т-лімфоцитів та антиідеотипів і посилення утворення аутоантитіл проти ядер клітин і їх компонентів.

Д. Накопичення ЦІК.

Е. Дисбаланс Т-хелперів і Т-супресорів.

6. Які аутоантитіла виявляються і є патогномонічними для системного червоного вовчака?

А. Антитіла до рибонуклеопротеїду.

В. Антитіла до кардіоліпіну.

С. \*Антитіла до нативної ДНК.

Д. Антитіла до гістону.

Е. Антинуклеарний фактор.

7. Найбільш частий варіант перебігу системного червоного вовчака:

А. Синдром дискоїдного червоного вовчака.

В. Синдром Верльгофа.

С. Гострий.

Д. \*Підгострий.

Е. Хронічний.

8. Класичною діагностичною тріадою при системному червоному вовчаку є:

А. Ураження нервової системи, схуднення, прискорення ШОЕ.

В. Шкірна висипка, трофічні розлади, швидке схуднення.

С. Артрит, астено-вегетативний синдром, підвищення температури.

Д. Синдром Рейно, артрит, підвищене випадіння волосся.

Е. \*Дерматит, артрит, полісерозит.

9. Які шкірні зміни найбільш характерні для системного червоного вовчака?

А. Вогнища дискоїдної еритеми.

В. \*Запальні висипання на носі і щоках по типу "метелика".

С. Капілярити на долонях.

Д. Явища фотодерматозу.

Е. Неспецифічна ексудативна еритема.

10. Які прояви люпус-кардиту найбільш типові для системного червоного вовчака?

А. Міокардити.

В. \*Ендокардит Лібмана-Сакса.

С. Коронариїт.

Д. Кардіалгії.

Е. Перикардити.

### Контрольні питання

1. Системний червоний вовчак. Визначення.
2. Статистичні дані про розповсюдження СЧВ в Україні та світі.
3. Етіологія та патогенез СЧВ.
4. Клінічна картина (системні прояви).
5. Діагностичні критерії захворювання.
6. Серологічні тести для підтвердження та виключення діагнозу.
7. Стандартні профілі аутоантитіл для діагностики системних ревматичних захворювань.
8. Алгоритм діагностики «складного» пацієнта.
9. Інструментальні методи дослідження при СЧВ .
10. Диференційна діагностика СЧВ та інших ревматологічних захворювань.
11. Лікувальна тактика ведення хворого із підтвердженим діагнозом СВЧ. Рекомендації та протоколи.
12. Немедикаментозні методи лікування.
13. Профілактика: первинна і вторинна.
14. Прогноз.
15. Реабілітація.

### Ситуаційні задачі

1. До ревматологічного відділення надійшла хвора 20-ти років з явищами поліартриту. На шкірі обличчя – почервоніння у вигляді "метелика". У сечі: білок - 4,8 г/л. Лікар припустив наявність у хворої системного червоного вовчаку. Який додатковий метод дослідження є найбільш інформативним для вифікації діагнозу?

- A. Аналіз крові на антинуклеарні антитіла
- B. Загальний аналіз крові.
- C. Імунологічне дослідження крові.
- D. Аналіз крові на LE-клітини.
- E. Аналіз крові на ревматоїдний фактор.

**2. У дівчинки 12-**

ти років на шкірі обличчя симптом "метелика", на руках рожево-червоні плями з білувато-сірими лусочками, спостерігаються випадіння волосся та біль у суглобах, стійка артеріальна гіпертензія, протеїнурія, еритроцитурія, лейкоцитурія, азотемія. Яке захворювання сполучної тканини можна припустити в першу чергу?

- A.\* Системний червоний вовчак.**
- B. Ювенільний ревматоїдний артрит.**
- C. Дерматоміозит.**
- D. Склеродермія.**
- E. Ревматизм.**

**3. У дівчинки 12-ти років на шкірі обличчя симптом "метелика" на руках рожево-червоні плями з білувато-сірими лусочками, спостерігаються випадіння волосся та біль у суглобах, стійка артеріальна гіпертензія, протеїнурія, еритроцитурія, лейкоцитурія, азотемія. Яке захворювання сполучної тканини можна припустити в першу чергу?**

- A. Дерматоміозит.**
- B. Склеродермія.**
- C. \*Системний червоний вовчак.**
- D. Ювенільний ревматоїдний артрит.**
- E. Ревматизм.**

**4. Хвора 35 р., скаржиться на зниження працездатності, тривалий фебрилітет, висипку, біль у дрібних суглобах кистей. Об-но: на щоках – еритематозний "метелик", суглоби симетрично припухлі; над легеньми – шум тертя плеври. ЗАК: анемія, лейкопенія, лімфопенія. У сечі – протеїнурія, циліндрурія. Ваш діагноз ?**

- A. \*Системний червоний вовчак.**
- B. Дерматоміозит.**
- C. Реактивний артрит.**
- D. Ревматична лихоманка.**
- E. Ревматична лихоманка.**

**5. Хвора М., 22 років з підозрою на системний червоний вовчак скаржиться на "летючий" біль в суглобах рук і ніг, підвищення температури до 38,5-39 °С впродовж 3-х тижнів, задишку, серцебиття, слабкість. Об-но: еритема на щоках та носі. У крові: Нв 90 г\л,**



тромбоцити  $135 \times 10^9$  ШОЕ – 43 мм/год. У сечі: білок - 2,66 г/л, еритроцитів – 8 – 10 в п/з. виявлення яких антитіл у хворої найбільша значима для постановки діагнозу?

- A. \*До нативної ДНК.
- B. До тромбоцитів.
- C. До фосфоліпідів.
- D. Ревматоїдний фактор.
- E. Кріоглобуліни.

## Література

1. Jonsson H., Nived O., Sturfelt G. et al. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval // Br. J. Rheumatol.- 1990.- Vol.29.- P.185-188.
2. Mok C. C., Mak A., Chu W. P. et al. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups // Medicine (Baltimore).- 2005.- Vol. 84.-P. 218-224.
3. Jimenez S., Garcia-Criado M. A., Tassies D. et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome // Rheumatology (Oxford) .- 2005.-Vol. 44.-P. 756-761.
4. Bjornadal L., Yin L., Granath F. et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95 //J. Rheumatol.- 2004.- Vol. 31.-P.713-719.
5. Gladman D. D., Urowitz M. B., Chaudhry-Ahluwalia V. et al. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol.- 2001.-Vol. 28.-P.761-765.
6. Bernatsky S., Boivin J. F., Joseph L. et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum.- 2005.-Vol. 52.- P.1481-1490.
7. Шостак Н.А., Клименко А.А. Красная волчанка в практике терапевта и ревматолога - дифференциальный диагноз // Фарматека.- 2010.- №13.- С.66-71.
8. Амосова Е.Н., Якименко И.Л. Характеристика дебюта системной красной волчанки в современных условиях // Укр. ревматол. журн.– 2000.– Т. 2.– № 2.– С. 22-24.

9. Дядык А.И. Системная красная волчанка: современное состояние проблемы // Укр. ревматол. журн.– 2002.–Т. 13.– № 1.– С. 23-29.

10. Schur PH. General symptomatology and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. Retrieved March 20, 2003, from [http://www.uptoate.com/physicians/rheumatology\\_toclist.asp](http://www.uptoate.com/physicians/rheumatology_toclist.asp)

11. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний: Клинические рекомендации. М.: ЗАО БиоХимМак, 2006;71 с.

12. Wiik A.S., Gordon T.P., Kavanaugh A.F. et al. IUIS/WHO/AF/CDC Committee for the Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related Diseases. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology // *Arthr Rheum.*- 2004.-Vol.51.-P.291-8.

13. Illei G.G., Tackey E., Lapteva L., Lipsky P.E. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. I. General overview of biomarkers and their applicability // *Arthr Rheum.*- 2004.-Vol.50.-P.1709-20.

14. Illei G.G., Tackey E., Lapteva L., Lipsky P.E. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. II Markers of disease activity // *Arthr Rheum.*- 2004.-Vol.50.-P.2048-65.

15. Dayer E., Dayer J.M., Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases // *Nat Clin Pract Rheumatol.*- 2007.-Vol.3.-P.12-20.

16. Александрова Е.Н.. Лабораторная диагностика. В кн.: Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;35-62.

17. Shoenfeld Y., Gershwin M.E., Meroni P.L. Autoantibodies. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V., 2007

18. Meroni P.L., De Angelis V., Tedesco F. Future Trends. In: Shoenfeld Y., Gershwin M.E., Meroni P.L. Autoantibodies . 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V., 2007;823-5.

19. Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Инновационные технологии в лабораторной диагностике ревматических заболеваний.- Научно-практическая ревматология.- 2010.- №2.- С.13-20.

20. Strand V. Clinical trial design in systemic lupus erythematosus: lessons learned and future directions // *Lupus.*- 2004.- Vol. 13.-P.406-411.

21. Stoll T., Sutcliffe N., Mach J. et al. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus

erythematosus-a 5-yr prospective study // *Rheumatology (Oxford)*.- 2004.- Vol. 43.-P.1039-1044.

22. Белик И.Е. Кожная красная волчанка: классификация, диагностика, тактика ведения больных // *Дерматология та венерология*.- 2009.- №3(45).- С.44-50.

23. Смирнов А.В. Дифференциальная рентгенологическая диагностика изменений в суставах кистей и дистальных отделов стоп при ревматических заболеваниях // *Современная ревматология*.- 2010.- № 4.- С.83-88.

24. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. G. Bertsias, J. P. A. Ioannidis, J. Boletis et al. *Ann Rheum Dis* 2008; 67; 195-205

25. Mitsikostas D. D., Sfikakis P. P., Goadsby P. J. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth // *Brain*.- 2004.- Vol.127.-P.1200-1209.

26. Gill J.M., Quisel A.M., Rocca P.V., Walters D.T. Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus // *Am Fam Physician*.// 2003.- Vol.68(11).- P.2179-2187

27. Zecevic R. D., Vojvodic D., Ristic B. et al. Skin lesions-an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus // *Lupus*.- 2001.-Vol. 10.- P.364-367.

28. Mirzayan M. J., Schmidt R. E., Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus // *Rheumatology (Oxford)*.- 2000.- Vol. 39.- P.1316-1319.

29. Ziakas P. D., Giannouli S., Zintzaras E. et al. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance // *Ann. Rheum. Dis*.- 2005.- Vol. 64.-P.1366-1369.

30. Ho A., Barr S. G., Magder L. S. et al. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*.- 2001.- Vol. 44.-P.2350-2357.

## СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ

### Визначення

Системна склеродермія (ССД) – це системна хвороба сполучної тканини, яка характеризується прогресуючим фіброзом і судинною патологією типу облітеруючої мікроангіопатії, що зумовлює розвиток генералізованого синдрому Рейно, індуративних змін шкіри, ураження опорно-рухового апарату і внутрішніх органів – легень, серця, ШКТ, нирок. Жінки хворіють у 3 – 5 разів частіше, ніж чоловіки, і переважно в дітородному віці.

### Етіологія

Доведено генетичну схильність до ССД, пов'язану з експресією антигенів HLA: A9, B8, B35, DR1, DR3, DR5, DR11, DR52 і C4A. У багатьох випадках можна виокремити провокуючі фактори розвитку хвороби: фактори навколишнього середовища (віруси, токсини), що здатні ушкоджувати ендотелій судин із подальшим розвитком імунних реакцій; вібрація; контакт із хімічними речовинами (промислові, побутові, аліментарні), тривале охолодження та ін.

### Патогенез.

Основу патогенезу ССД складають порушення імунітету, фіброзоутворення та мікроциркуляції, що взаємодіють на рівні основних клітинних (імунокомпетентні клітини – фібробласти – ендотелій – клітини крові) і рецепторно-лігандних систем (молекули адгезії, фактори росту, інтерлейкіни та ін.). Центральна роль у фіброутворенні належить фібробластам, що виходять з-під контролю регуляції і синтезують колаген в аномально високих кількостях [7]. До факторів, що активують фібробласти, належать: інтерлейкін-1, інтерлейкін-4, інтерлейкін-6, тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту  $\beta$ , гістамін [6]. У формуванні синдрому Рейно має значення дисбаланс вазоконстрикторних (холод, емоції, тромбоксан  $A_2$ , серотонін) і вазодилатуючих стимулів (оксид азоту, простагліцилін) [8]. Серед особливостей гуморального імунітету — утворення аутоантитіл до клітинних мембран фібробластів, колагену I і IV типів [9]. Антитіла Scl-70 виявляють частіше при дифузних формах склеродермії, антитіла до центромерів — при CREST-синдромі, нуклеолярні антитіла — при

ураженні нирок або у випадках перехресних синдромів із розвитком дерматоміозиту. У деяких випадках у розвитку склеродермоподібних реакцій беруть участь реакції «трансплантат проти хазяїна», наприклад, після пересадки кісткового мозку або при надходженні в кров вагітної жінки фетальних клітин.

### **Класифікація**

Клінічна класифікація

Перебіг: гострий (швидко прогресуючий); підгострий; хронічний.

Стадія розвитку:

I (початкова): синдром Рейно, суглобовий синдром, щільний набряк, вісцерити;

II (генералізована): полісиндромність і полісимптомність;

III (термінальна): тяжкі склеротичні, дистрофічні та судинно-некротичні зміни в різних системах і органах із недостатністю функції органів.

Активність процесу: відсутня (0), низька (I), помірна (II), висока (III).

Клінічна форма:

- дифузна склеродермія,
- лімітована склеродермія,
- перехресний синдром.

Клініко-морфологічна характеристика уражень: – шкіри і судин – щільний набряк, індурація, атрофія, гіперпігментація, телеангіектазії, синдром Рейно, ульцерація; – опорно-рухового апарату – поліартрит (ексудативний чи фіброзно-індуративний), контрактури, поліміозит, кальциноз, остеоліз; – серця – інтерстиційний міокардит, кардіосклероз, вада серця, перикардит; – легень – інтерстиційна пневмонія, фіброзуючий альвеоліт, двобічний базальний пневмосклероз (компактний або кістозний), плеврит; – системи травлення – езофагіт, дуоденіт, коліт, синдром порушення всмоктування, гастрит, панкреатопатія; – нирок – гостра нефропатія (склеродермічний нирковий криз), хронічна нефропатія; – нервової та ендокринної систем – тригемініт, полінейропатія, гіпотиреоз.

### **Клінічна картина.**

Наявність різних клінічних форм і підтипів ССД обумовлює клінічну гетерогенність проявів захворювання.

Прояви ураження судин:

феномен Рейно – симетричний пароксизмальний спазм дигітальних артерій, шкірних артеріол та артеріовенозних шунтів, індукований холодом або емоційним стресом, характеризується послідовною зміною забарвлення шкіри пальців (побіління, ціаноз, почервоніння). Вазоспазм часто супроводжується отерпінням пальців і болем. У багатьох хворих на ССД атаки вазоспазму мають пролонгований характер унаслідок структурних змін судин і перманентно зниженого кровотоку. У 70 % хворих ССД феномен Рейно є першим симптомом захворювання. При подальшому прогресуванні захворювання ознаки цього феномену виявляються у 90 % хворих із дифузною ССД і у 99 % — із лімітованою ССД;

телеангіектазії – розширені капіляри та венули з характерною локалізацією на пальцях кистей, долонях та обличчі, у тому числі на губах, є пізньою ознакою хвороби.

Ураження шкіри є одним із провідних синдромів, що визначають приналежність до форми і варіанту перебігу ССД. Прояви ураження шкіри: ущільнення (склеродерма), симптом «кисета», дигітальні виразки, виразкові ураження, суха гангрена, гіперпігментація, кальцинати. Ущільнення шкіри (склеродерма) завжди починається з пальців кисті (склеродактилія). Зміни шкіри відбуваються послідовно у 3 фази: щільний набряк, індурація й атрофія. Вираженість ущільнення шкіри оцінюється пальпаторно за 4-бальною системою: 0 – ущільнення немає; 1 – незначне ущільнення; 2 – помірне; 3 – виражене (неможливо зібрати в складку). Для об'єктивізації ураження шкіри визначається шкірний рахунок, який є сумою бальної оцінки вираженості ущільнення шкіри в 17 анатомічних ділянках: на обличчі, грудях, животі та на симетричних відділах кінцівок — пальцях, кистях, передпліччях, плечах, стегнах, гомілках і стопах. Для симптому «кисета» характерним є стоншення червоної облямівки губ, навколо яких формуються радіальні складки. Дигітальні виразки розвиваються на дистальних фалангах пальців кистей, можуть бути різко болючими; вирізняються торпідністю до лікування та рецидивуючим перебігом. Виразкові ураження шкіри спостерігаються також на ділянках, що піддаються механічному впливу: над ліктьовими і колінними суглобами, у ділянці кісточок і п'ят. Якщо некроз шкіри й підшкірних м'яких тканин дистальних фаланг пальців поширюється на середні фаланги, можливий розвиток сухої гангрени. Дигітальні рубчики —

точкові ділянки атрофії шкіри дистальних фаланг пальців кистей («щурячий укус»). Кальцинати — невеликих розмірів підшкірні відкладення солей кальцію. Вони зазвичай з'являються на пальцях кистей і на ділянках, що часто піддаються травмам. Кальцинати можуть розкриватися з виділенням сирнистої маси.

ССД притаманні такі ураження опорно-рухового апарату: артралгії, артрит, фіброзні контрактури, міалгії та міозити, атрофія м'язів, кальциноз і остеолізіс. Суглобовий синдром може бути ранньою ознакою. Він виникає майже у всіх хворих на ССД. Описані три його варіанти: 1) поліартралгії; 2) поліартрит – переважно з ексудативно-проліферативними чи фіброзними змінами; 3) періартрит – зазвичай із мало вираженим больовим синдромом із розвитком контрактур (м'якотканинного походження) і дефігурації синдромів ("пташина лапка", подібна ревматоїдному артрити артропатія Жаку). За появи остеолізісу дистальних фаланг виникають деформації та вкорочення кистей і стоп. Кальцифікація м'яких тканин відбувається у 30 % хворих, переважно в тканинах пальців рук і періартикулярно – навколо ліктьових, плечових і кульшових суглобів. Депозити кальцію знаходять у підшкірно-жировій клітковині, інколи за ходом фасцій, сухожиль; поверхневі білі вогнища кальцифікатів просвічують крізь шкіру (синдром Тіб'єржа – Вейссенбаха).

Ураження м'язів проявляються у вигляді фіброзного інтерстиційного міозиту з розростанням сполучної тканини й атрофією м'язових волокон, а також справжнім міозитом із дистрофічними і некротичними змінами, обмеженою рухомістю.

**Характерним при ССД є ураження шлунково-кишкового тракту.** Виникає гіпотонія стравоходу в результаті заміщення гладком'язовими клітинами нижньої третини стравоходу колагеном. Зазвичай ушкоджується поперечно-смугаста мускулатура верхньої третини стравоходу, що виявляється у вигляді дисфагії, відчуття «купки» за грудниною після їжі, стійкою печією, що посилюється в горизонтальному положенні. Розвиваються стриктури стравоходу (звуження просвіту нижньої третини стравоходу, внаслідок чого стає неможливим прийом твердої їжі), ерозії та виразки стравоходу (у ділянці стравохідно-шлункового переходу унаслідок гастроезофагеального рефлюксу, супроводжується вираженою печією та болем за грудниною).

Шлунок і дванадцятипала кишка – атонія та дилатація. Тонка кишка – дилатація, послаблення перистальтики, синдром мальабсорбції

(метеоризм, стеаторея, чергування запорів і діареї, втрата маси тіла). Ураження товстої кишки – дивертикульоз, запори. Ураження печінки – первинний біліарний цироз спостерігається при CREST-синдромі.

Ураження легенів виявляється у 70 % хворих на ССД і за частотою поступається тільки ураженню стравоходу. Основними клініко-морфологічними проявами є інтерстиціальне захворювання легенів (фіброз легенів) та легенева гіпертензія. Інтерстиціальні ураження легенів виникають унаслідок фіброзування перибронхіальних і періальвеолярних тканин. Клінічні прояви неспецифічні і включають задишку, сухий кашель і слабкість. Характерною аускультативною ознакою є двостороння базальна крепітація. Комп'ютерна томографія дозволяє диференціювати запалення й фіброз у легенях. Легенева гіпертензія розвивається в середньому у 10 % хворих, переважно на пізніх стадіях хвороби та при лімітованій формі ССД.

**В основі кардіоваскулярних уражень** лежать процеси фіброзування та ураження дрібних судин (при інтактності основних коронарних артерій). Розвиваються інтерстиціальний міокардит, кардіофіброз (вогнищевий, дифузний), ішемія міокарда, порушення ритму, провідності, серцева недостатність. Можливе (українською рідко) формування вад серця (недостатність або пролапс мітрального клапана). Перикардит як прояв полісерозиту зазвичай не різко виражений.

**Ураження нирок при ССД** варіює від хронічної субклінічної нефропатії до гострої склеродермічної нефропатії (склеродермічний нирковий криз). Ознаки ниркової дисфункції (протеїнурія, гематурія, незначне підвищення креатиніну в крові, артеріальна гіпертензія) виявляються в середньому у 50 % хворих. Слід враховувати, що ці зміни можуть бути викликані також іншими причинами, зокрема серцевою недостатністю, легеневою гіпертензією та ін. Склеродермічний нирковий криз розвивається у 5–10 % хворих. Гостра нефропатія (істинна склеродермічна нирка) характеризується бурхливим розвитком ниркової недостатності внаслідок генералізованого ураження артеріол та інших судин нирок із виникненням кортикальних некрозів. Клінічно раптово з'являються зростаюча протеїнурія, зміни в осаді сечі, олігурія (часто в поєднанні з артеріальною гіпертензією, ретино- та енцефалопатією). Частіше при ССД відзначається ураження нирок на зразок хронічної нефропатії, що має субклінічний перебіг (переважно функціональні порушення) або з помірною лабораторною та клінічною симптоматикою.



Морфологічно, крім судинної патології й ураження клубочків, виявляються помірні зміни каналців і строми.

Ураження периферичної нервової системи частіше виявляється у вигляді поліневритичного синдрому, рідше – явищ радикулоневриту. Описане ураження n. trigeminus при ССД. Інші черепно-мозкові нерви уражаються рідко.

Загальні симптоми при ССД: лихоманка або субфебрилітет, втрата маси тіла, лімфаденопатія, стомлюваність, слабкість. Ступінь їх вираженості свідчить про активність процесу при ССД.

## ДІАГНОСТИКА

**Лабораторні дані.** У крові: гіпохромна анемія, помірне підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), зниження гематокриту; гіпергаммаглобулінемія.

**Імунологічні дослідження.** Склеродермаспецифічні аутоантитіла: антитіла Scl-70, або антитіла до топоізомерази-1 (частіше виявляються при дифузній, ніж при лімітованій формі ССД); антицентромірні антитіла (виявляються у 20 % хворих при лімітованій формі ССД, а також у 12 % хворих на первинний біліарний цироз, половина з яких має ознаки ССД); антитіла до РНК-полімерази III виявляються у 20–25 % хворих, переважно з дифузною формою та ураженням нирок, асоціюються з несприятливим прогнозом. З меншою частотою виявляються інші антинуклеарні антитіла (антитіла до Pm-Scl, до U3-РНП, до U1-РНП). Ревматоїдний фактор виявляють у 30 % випадків.

*Інструментальні дані. Капіляроскопія нігтьового ложа: характерні зміни для ССД: периваскулярний набряк, «укорочення» капілярних петель, збільшення апікальної та прилеглих частин капіляра з нечіткими розмитими контурами, разом із вогнищевими розширеннями, зниження густини капілярів (до подальшого розвитку аваскулярних полів), порушення орієнтації капілярів, нерівномірне кровонаповнення та діapedезні крововиливи в периваскулярні зони.*

**Рентгенологічне дослідження:** остеоліз дистальних фаланг пальців, відкладення кальцію в підшкірній клітковині, звуження суглобових щілин, періартикулярний остеопороз;

— уповільнення пасажу контрастної речовини (частіше зависі сульфату барію) стравоходом, дилатація та атонія шлунка та кишечника;

— інтерстиціальний фіброз нижніх відділів легень (при тотальному фіброзі – «стільникова легеня»).

Зміни на електрокардіограмі та ехокардіографія відповідатимуть характеру ураження серця.

**Морфологічні дослідження біоптатів шкіри** виявляють фіброзну трансформацію тканин, патологію судин. На ранній стадії ССД вони характеризуються початковими ознаками склеродермічної мікроангіопатії та активним імунозапальним процесом. Основними з них є наступні:

- плазматичне просочення й мукоїдне набухання стінки судин;
- лімфогістоцитарна інфільтрація навколо судин та придатків шкіри, що складається переважно з CD4+ Т-лімфоцитів;
- скупчення активованих огрядних клітин (з ознаками дегрануляції) навколо судин;
- скупчення фібробластів у периваскулярних просторах.

При діагностиці ССД необхідно враховувати основні прояви, клінічну форму та характер перебігу захворювання.

Американською асоціацією ревматологів запропоновано наступні класифікаційні критерії ССД:

А. Великий критерій:

1. Проксимальна склеродермія: симетричне потовщення, ущільнення та індурація шкіри пальців і проксимально від п'ястково-фалангових та плесно-фалангових суглобів. Зміни можуть торкнутися обличчя, шиї, тулуба (грудна клітка та живіт).

Б. Малі критерії:

1. Склеродактилія, зазначені вище шкірні зміни, обмежені пальцями.

2. Дигітальні виразки або рубчики нігтьових фаланг — ділянки западання шкіри на кінчиках пальців або втрати речовини подушок пальців.

3. Двосторонній базальний фіброз легенів: двосторонні сітчасті або лінійно-нодулярні тіні, найбільш виражені в базальних ділянках легенів при стандартному рентгенологічному дослідженні; можуть бути прояви на зразок «стільникової легені». Ці зміни не повинні бути пов'язані з первинним ураженням легенів.

Для встановлення діагнозу необхідна наявність або великого критерію, або двох-трьох (не менше) малих критеріїв. Чутливість — 97 %, специфічність — 98 %. Пропоновані критерії придатні для виявлення

характерної та досить вираженої ССД із характерним ураженням шкіри, але не враховують усі клінічні форми захворювання, у тому числі ранньої лімітованої, перехресної й вісцеральної форми ССД.

### Диференційний діагноз

Оскільки феномен Рейно — один із основних симптомів ССД, напрямами диференціальної діагностики є такі:

- 1) підтвердження або виключення вторинного характеру синдрому Рейно;
- 2) диференціація захворювань, що супроводжуються синдромом Рейно.

Первинний синдром Рейно розвивається в молодих жінок і виявляється тільки нападоподібною зміною кольору кистей та їх отерпінням за відсутності ураження шкіри (ознаки стійкої ішемії пальців, трофічні порушення) і внутрішніх органів.

При капіляроскопії нігтьового ложа істотних змін не спостерігається, можливе лише розширення капілярів. При імунологічному дослідженні антинуклеарні антитіла, включаючи антипоізомеразні (Scl-70) та антицентромірні, не визначаються.

Вторинний синдром Рейно слід диференціювати з іншими системними захворюваннями сполучної тканини, такими, як системний червоний вовчак, синдром Шегрена, змішане захворювання сполучної тканини, ревматоїдний артрит, системні васкуліти (хвороби Бюргера і Такаясу), при лікуванні  $\beta$ -адреноблокаторами, клофеліном, ерготаміном, вінбластином, блеоміцином.

Для підтвердження діагнозу ССД проводиться капіляроскопія нігтьового ложа, виявлення характерних змін і антипоізомеразних (Scl-70) та антицентромірних антитіл у крові, морфологічне дослідження біоптатів шкіри, синовіальної оболонки та м'язів, що виявляють фіброзну трансформацію тканин, патологію судин та інші зміни. Проте вирішальною у встановленні діагнозу залишається клінічна симптоматика хвороби.

Іншим напрямком диференційної діагностики є виключення склеродермічної групи захворювань, у яких відсутній феномен Рейно та ураження внутрішніх органів.

При дифузному еозинофільному фасціїті індурація шкіри починається з передпліч та/або гомілок із можливим поширенням на

проксимальні відділи кінцівок і тулуб; пальці кистей і обличчя залишаються інтактними. Характеризується ураженням шкіри на зразок «апельсинової кірки», згинальними контрактурами, еозинофілією, гіпергаммаглобулінемією та підвищенням ШОЕ.

Склеродерма Бушке — індуративне ураження тканин шиї, обличчя, верхнього відділу грудей із домінуванням патологічного процесу в підшкірній клітковині.

Мультифокальний фіброз. Основні локалізації: ретроперитонеальний, інтраперитонеальний фіброз, рідше вогнища фіброзу в легенях та ін. До малих форм належать контрактури Дюпюїтрена та келоїд.

Псевдосклеродермія — зміни шкіри, що спостерігаються при уроджених або набутих порушеннях метаболізму: порфірія, фенілкетонурія, амілоїдоз, синдром Вернера, синдром Ротмунда, діабетична псевдосклеродермія, склеромікседема та ін.

### **Лікування**

**Режим.** Рекомендується уникати стресів, припинити тютюнопаління, виключити професійну шкідливість (контакт із хімічними речовинами, вібрацію). При синдромі Рейно слід виключити прийом кофеїну,  $\beta$ -адреноблокаторів.

**Медикаментозна терапія.** Лікування хворих на ССД повинно бути раннім, патогенетично обґрунтованим, комплексним (із урахуванням складного патогенезу захворювання) й одночасно диференційованим — залежно від перебігу, клінічної форми та характеру органної патології. Базисна (хворобомодифікуюча) терапія спрямована на уповільнення прогресування фіброзу, корекцію імунних та судинних порушень, а також на профілактику й лікування органних уражень. Антифіброзна терапія показана на ранній стадії дифузної форми ССД.

D-пеніциламін — основний препарат, що пригнічує розвиток фіброзу, призначають його всередину по 250–500 мг/добу. Антифіброзна дія реалізується при тривалому (не менше ніж 6–12 міс) лікуванні, що продовжується за відсутності побічних реакцій протягом 2–5 років. Основні побічні ефекти D-пеніциламіну: алергійні реакції, гемато-, нефро- та гепатотоксичність. Можливий розвиток міастенії, вовчакоподібного синдрому.

Інші препарати, що мають більш слабку антифіброзну дію:

Мадекасол — екстракт *Centella asiatica*. Препарат інгібує синтез колагену та інших компонентів сполучної тканини. Призначається по 10 мг тричі на день або у вигляді мазі на ділянку виразок протягом 1–3–6 міс.

Унітіол як донатор SH-груп перешкоджає дозріванню колагену та фіброзоутворенню. Застосовується 5 % розчин по 5–10 мл внутрішньом'язово, курс – 20–25 ін'єкцій двічі на рік.

Діуцифон має помірний антифіброзний, протизапальний та імунокоригуючий ефект. Застосовують дози по 0,1–0,2 г тричі на добу або 5 % розчин по 4,0–5,0 мл внутрішньом'язово.

З інших медикаментозних засобів, що мають потенційну можливість перешкоджати фіброзоутворенню, можна відзначити колхіцин, циклофеніл і рекомбінантний гамма-інтерферон.

Протизапальні та цитостатичні препарати знижують клінічні й лабораторні ознаки імунного запалення. Застосовують на ранній (запальній) стадії ССД та при швидко прогресуючому перебігу захворювання.

Нестероїдні протизапальні препарати в стандартних терапевтичних дозах показані для лікування м'язово-суглобових проявів ССД, стійкої субфебрильної лихоманки.

Глюкокортикостероїди показані при прогресуючому дифузному ураженні шкіри та явних клінічних ознаках запальної активності (серозит, міозит, альвеоліт, рефрактерний артрит, тендосиновіт). Преднізолон призначають в дозах 15–20 мг на добу. Необхідно враховувати характер органної патології. Можливе локальне введення ГКС: при розвитку фіброзуючого альвеоліту — інгаляційно, артрити — внутрішньосуглобово. При гострому перебігу з характерним прогресуючим генералізованим фіброзоутворенням глюкокортикостероїди повинні комбінуватися з D-пеніциламіном. Прийом великих доз збільшує ризик розвитку нормотензивного склеродермічного ниркового кризу. Хронічний перебіг ССД із переважанням судинно-трофічних процесів не потребує призначення глюкокортикостероїдів, за винятком коротких курсів у періоди загострення.

Цитостатичні препарати (циклофосфамід, метотрексат) призначають за наявності виразних імунологічних порушень, при прогресуючому перебігу захворювання, за відсутності ефекту або непереносимості базисної терапії (D-пеніциламіну), з метою досягнення стероїдзберігаючого ефекту.

**Ангіотропна терапія** спрямована на нормалізацію системи мікроциркуляції при синдромі Рейно. Існує великий арсенал добре відомих лікарських засобів, серед яких такі:

— антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду мають виражений антиішемічний ефект щодо периферичної та вісцеральної симптоматики. Застосовується ніфедипін ретард — у добовій дозі 30–90 мг. При поганій переносимості показаний амлодипін у добовій дозі 5–10 мг;

— інгібітори АПФ — їх застосування показане при істинній склеродермічній нирці, що має перебіг із артеріальною гіпертензією та вазоконстрикцією; призначають їх у дозі, що контролює артеріальний тиск, наприклад каптоприл — у добовій дозі 50–150 мг, моєксиприл — 7,5–30 мг одноразово на добу, фозиноприл — 5–40 мг на добу та ін.;

— синтетичний простагландин E1 алпростадил, що показаний при вираженому вазоспазмі — у випадку розвитку тяжких судинних уражень із виразково-некротичними змінами, у тому числі з ішемічними некрозами пальців [12]; призначають його у дозі 20–40 мг внутрішньовенно протягом 10–20 днів.

Призначення вазодилаторів доцільно сполучати з дезагрегантами: пентоксифіліном (перорально 400–800 мг/добу, за необхідності — внутрішньовенно), дипіридамолом (150–200 мг/день) та ін. Доцільним є проведення 2–3 курсів на рік, в інтервалах — пероральний прийом антиагрегантів. Для поліпшення периферичного кровообігу використовують також солкосерил, баротерапію.

**Лікування уражень ШКТ.** При ураженні стравоходу: часте дробове харчування, антисекреторні препарати (інгібітори протонної помпи або антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну), прокінетики (домперидон). Синдром порушення всмоктування, що розвивається внаслідок ураження тонкої кишки та супроводжується, як правило, зростанням бактеріальної флори, обумовлює призначення антибіотиків широкого спектра дії (амоксцилін + клавуланова кислота, ципрофлоксацин, цефалоспорини та ін.).

При ураженні нирок із артеріальною гіпертензією призначають інгібітори АПФ. При нирковій недостатності показаний гемодіаліз.

**При ураженні суглобів призначають нестероїдні протизапальні препарати** (за винятком індометацину, який пацієнти погано переносять при ССД).

**Ураження шкіри.** Місцево на найбільш уражені ділянки (кисті, стопи та ін.) рекомендуються аплікації 33–50 % розчину диметилсульфоксиду на 20–30 хв щодня. Курс лікування – 20–30 аплікацій.

Отже, при дифузній ССД важливим є раннє призначення патогенетичної терапії — глюкокортикостероїдів і цитостатиків. Крім того, для попередження розвитку генералізованого фіброзу й судинних ускладнень рекомендуються D-пеніциламін і судинні препарати. При хронічному перебігу лімітованої ССД рекомендується застосування вазодилаторів, дезагрегантів і помірних імуносупресорів.

До системи комплексного лікування хворих на ССД входить також застосування лікувальної гімнастики, масажу й локальної терапії. При хронічному перебігу ССД рекомендоване санаторно-курортне лікування з диференційованим використанням бальнео-, фізіотерапії, грязелікування та інших курортних факторів. Бальнеогрязелікування зазвичай сполучається з призначеною раніше медикаментозною терапією та іншими видами лікування, що проводиться на курортах Євпаторії та ін.

### **Прогноз**

П'ятирічна виживаність хворих становить 30–70 % залежно від форми захворювання. Несприятливий прогноз при дифузній формі ССД. Найбільш небезпечним клінічним проявом вважається нирковий склеродермічний криз. Предиктором несприятливого перебігу ССД є поєднання антитіл Scl-70 і HLA-DR3/DRw52.

### **Профілактика**

Профілактика ССД включає виявлення так званих факторів ризику і тих, кому загрожує ця хвороба, проведення активної вторинної профілактики загострення й генералізованого склеродермічного процесу. Необхідним є правильне працевлаштування хворих, які повинні бути звільнені від важкої фізичної роботи, дії хімічних агентів, вібрації, берегтися охолодження, а при гострому та підгострому перебігу ССД необхідно ставити питання про їх переведення на інвалідність. Правильне своєчасне лікування та працевлаштування покращують прогноз захворювання в цілому, дозволяють зберегти працездатність хворих на ССД.

## **СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ**

1. У клініку поступила дівчинка з припущенням про системну склеродермію. На шкірі нижніх кінцівок і живота є вогнища ущільнення, ліва гомілка стоншена внаслідок атрофії підшкірної клітковини і м'язів. Капіляроскопія виявила виражений спазм судин. Вкажіть основний патогенетичний механізм розвитку захворювання:

- A. Підвищена продукція колагену фібробластами.
- B. Посилення агрегації тромбоцитів.
- C. Надмірне утворення циркулюючих імунних комплексів.
- D. Порухення балансу між Т і В-лімфоцитами.
- E. Гіперпродукція Ig E.

2. У 12-річної дитини 3 місяці тому з'явилися зміни на шкірі правого стегна. При огляді виявлена ділянка ущільнення шкіри, розмірами 7 x 6,5 см, спаяна з підлягаючими тканинами, з посиленням судинним малюнком. Шкіра над ним не береться в складку, суха. Навколо ділянки ущільнення – гіперпігментація шкіри. Для якого захворювання найбільш характерні такі зміни на шкірі?

- A. Системний червоний вовчак.
- B. Дерматоміозит.
- C. Вузликовий поліартеріїт.
- D. Системна склеродермія.
- E. Гостра ревматична лихоманка.

3. У 11-річного хворого протягом 2 років спостерігаються зміни на шкірі тулуба і кінцівок у вигляді ділянок ущільнення, гіперпігментації, а також похолодання пальців кінцівок, артралгії. С-реактивний білок, серомукоїд – в межах норми. Рентгенографія органів грудної клітки: "комірчастий" малюнок в задньонижніх відділах. Виявлені анти-Scl 70 антитіла. Встановіть попередній діагноз.

- A. Синдром Рейноу.
- B. Системна склеродермія.
- C. Ювенільний ревматоїдний артрит.
- D. Дерматоміозит.
- E. Системний червоний вовчак.

4. Дівчинка 14 років поступила зі скаргами на висипання на шкірі обличчя, мерзлякуватість кінцівок, болі в суглобах, задишку при фізичному



навантаженні. На лобі з переходом на волосисту частину голови – вогнище ущільнення шкіри лінійної форми кольору слонячої кістки. У задньонижніх відділах легенів вислуховуються сухі тріскучі хрипи, на решті протягу дихання жорстке. Встановлений діагноз системної склеродермії. Вкажіть основний напрям патогенетичної терапії дитини.

- А. Преднізолон.
- В. Д-пеніциламін.
- С. Делагил.
- Д. Курантил.
- Е. Ніфедипін.

5. Хвора 20 років, звернулася зі скаргами на неприємні відчуття типу легкого печіння, поколювання в ділянці зовнішньої поверхні правого стегна. Вважає себе хворою з червня, коли на місці сильного удару волейбольним м'ячем з'явилася бузкова смуга розміром до 2 см, яка поступово збільшується. Не лікувалася, до лікаря не зверталася. Загальний стан задовільний. Аналізи крові, сечі, вміст цукру, холестерину, білірубіну в крові - в межах норми. На зовнішній поверхні верхньої третини правого стегна є білясте вогнище розміром до 4 см, щільне, оточене бузкової смугою до 0,3 см завширшки, поступово переходить в незмінену шкіру. Інших висипань на шкірі і слизових немає.

- А. Ваш діагноз?
- В. Лікування?
- С. Прогноз?

### **Питання для самоконтролю**

1 Яке формулювання є визначенням системної склеродермії?

- А. Системний колагеноз з прогресуючим фіброзом внутрішніх органів, облітеруючим васкулітом дрібних артерій.
- В. Дифузне захворювання сполучної тканини з вогнищевим і системним фіброзом внутрішніх органів.
- С. Дифузне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням дрібних судин, суглобів, шкіри, нирок і легень.
- Д. Дифузне захворювання сполучної тканини з фіброзно-склеротичними змінами шкіри і внутрішніх органів, васкулітом дрібних судин у формі облітеруючого ендартеріїту.

Е. Системне захворювання сполучної тканини з ураженням шкіри, м'язів, суглобів, залученням до патологічного процесу внутрішніх органів.

2 Під якою назвою зареєстрована системна склеродермія в міжнародній класифікації МКБ 10?

- А. Системна склеродерма.
- В. Системна склеродермія.
- С. Системний склероз.
- Д. Дерматосклероз.
- Е. Фіброзний дерматит.

3 Які фактори імовірно можуть мати значення в етіології системної склеродермії?

- А. Інфікування невідомим РНК-вірус.
- В. Професійний контакт з полівінілхлоридом.
- С. Тривала робота в умовах вібрації.
- Д. Жоден з перерахованих факторів.
- Е. Всі перераховані фактори.

4 Які чинники можуть мати значення у виникненні системної склеродермії?

- А. Наявність антигенів гістосумісності HLA B35.
- В. Наявність антигенів гістосумісності HLA Cw4.
- С. Хромосомні аберації (розриви хроматид, кільцеві хромосоми).
- Д. Жоден з перерахованих факторів.
- Е. Всі перераховані фактори.

5 Які обставини не мають істотного значення в патогенезі системного червоного вовчака?

- А. Пошкодження ендотелію етіологічним фактором (вірусом).
- В. Взаємодія Т-лімфоцитів з пошкодженими ендотеліоцитами, синтез лімфокінів, що стимулюють макрофаги.
- С. Вироблення стимульованих макрофагами монокінів, які ушкоджують ендотелій, що стимулюють фібробласти.
- Д. Утворення тромбів у просвіті дрібних судин.
- Е. Судини м'язового типу стають гіперчутливими до вазоконстрикторного впливу.

6 Для якого варіанту склеродермії характерна поява в крові специфічних антитіл до Scl-70?

- А. Краплеподібна форма місцевої склеродермії.
- В. Дифузна форма системної склеродермії.
- С. Обмежена форма системної склеродермії – CREST-синдром.
- Д. Кільцеподібна форма місцевої склеродермії.
- Е. Лінійна форма місцевої склеродермії.

7 Для якого варіанту склеродермії характерна поява в крові антитіл до Центромера?

- А. Бляшкова форма місцевої склеродермії.
- В. Дифузна форма системної склеродермії.
- С. Обмежена форма системної склеродермії - CREST-синдром.
- Д. Кільцеподібна форма місцевої склеродермії.
- Е. Перехресний (overlap) синдром склеродермія і поліміозит.

8 Для якого варіанту склеродермії характерно поява в крові нуклеарних антитіл?

- А. Лінійна форма місцевої склеродермії.
- В. Дифузна форма системної склеродермії.
- С. Обмежена форма системної склеродермії – CREST-синдром.
- Д. Кільцеподібна форма місцевої склеродермії.
- Е. Перехресний (overlap) синдром склеродермія і поліміозит.

9 Що не відноситься до визначення CREST-синдрому?

- А. Супроводжується появою кальцинатів поблизу місць підвищеної травматизації (кінчики пальців, лікті, коліна).
- В. Супроводжується синдромом Рейно.
- С. Супроводжується ураженням стравоходу.
- Д. Супроводжується ураженням селезінки і периферичних лімфовузлів.
- Е. Супроводжується телеангіоектазією.

10 Що відноситься до визначення CREST-синдрому?

- А. Це обмежена (лімітована) форма системної склеродермії.
- В. Пошкодження внутрішніх органів виникають рідко.

С. Виникає склеродермічне ураження тільки шкіри обличчя і кистей рук дистальніше п'ястково-фалангових суглобів.

Д. Супроводжується формуванням склеродактилії.

Е. Все перераховане відноситься до визначення даного синдрому.

## Список літератури

1. Giacomelli R, Liakouli V, Berardicurti O, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. *Rheumatol Int.* 2017;6(1):142-8. doi: 10.1007/s00296-016-3636-7.
2. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial risk of Sjögren's syndrome and Co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1904-12. doi: 10.1002/art.39127.
3. Ludwicka-Bradley A, Bogatkevich G, Silver RM. Thrombin-mediated cellular events in pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Exp Rheumatol.* 2014;22(3):38-46.
4. Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2015;37(5):463-73. doi: 10.1007/s00281-015-0507-3.
5. Morry J, Ngamcherdtrakul W, Gu S, et al. Dermal delivery of HSP47 siRNA with NOX4-modulating mesoporous silica-based nanoparticles for treating fibrosis. *Biomaterials.* 2015;66(10):41-52. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.07.005.
6. Murdaca G, Contatore M, Gulli R, Mandich P, Puppo F. Genetic factors and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(5):427-32. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.016.
7. Nishijima C, Hayakawa I, Matsushita T. Autoantibody against matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2014;138(2):357-63.
8. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology.* 2016;45(5):614-20.

## ДЕРМАТОМІОЗИТ

### Визначення

Дерматоміозит (ДМ) (поліміозит, хвороба Вагнера-Хеппа-Унферрихта, хвороба Вагнера) – це важке системне захворювання, яке викликає ураження гладкої і скелетної мускулатури, що призводить до порушення рухової функції, ураження сполучної тканини і шкірного покриву у вигляді почервоніння (з ліловим відтінком) і набряків. За відсутності шкірного синдрому використовують термін «поліміозит». На фоні поліморфної клініки відмічається хвилеподібний, неухильно прогресуючий перебіг хвороби.

Вперше ДМ був описаний Е. Вагнером у 1863 році. А на початку ХХ ст. були вивчені різні форми захворювання. Вчені, ґрунтуючись на важкому перебігу і високій летальності (більше 50 %), віднесли ДМ в групу злоякісних колагенозів.

### Етіологія

ДМ – це рідкісне захворювання, яке може вражати як дорослих, так і дітей, частіше хворіють жінки і дівчата. Переважання жінок і збільшення захворюваності під час статевого дозрівання (підлітковий ДМ) передбачає можливий вплив статевих гормонів на розвиток захворювання. Існує думка про те, що частота захворюваності пов'язана і з віковими особливостями, пік її припадає на 5-15 і 40-60 років. На дитячий (ювенільний) ДМ припадає від 20 до 30 %, на ідіопатичний (первинний) – 30-40%, а на поєднані і вторинні (паранеопластичні) форми – до 30% всіх випадків ДМу.

Причини виникнення ДМ в даний час достатньо не вивчені. Прийнято вважати ДМ мультифакторіальним захворюванням.

Багато дослідників розвиток хвороби пов'язують із сенсібілізацією на різні антигени та подразники. Іноді хвороба розвивається після переохолодження, інсоляції, травм, вагітності, у відповідь на введення деяких ліків, тобто спостерігаються аутоімунні порушення у відповідь на вплив різних агентів. У значної частини дорослих хворих ДМ розвивається на фоні злоякісних пухлин різної локалізації, які іноді виявляються значно пізніше, ніж ДМ.

Велике значення в розвитку ДМ також надається інфекційним факторам. Дослідження показали, що часті інфекційні захворювання протягом трьох місяців, можуть привести до розвитку ДМ. Ще одним, не менш важливим етіологічним фактором є вірусні захворювання, викликані переважно пікорнавірусами, парвовірусами та вірусами грипу, а Chou (1987) першим виявив у хворих на ДМ міксовірусоподібні структури у саркоплазмі та ядрах м'язових волокон. Згідно з вірусною теорією розглядаються і питання сімейно-спадкової схильності як генетичної основи захворювання. До інших етіологічних факторів належать: бактеріальні збудники (бета-гемолітичний стрептокок групи А), вакцини (проти кору, тифу) та лікарські препарати (гормон росту).

### **Патогенез**

Патогенетичним чинником ДМ виступає аутоімунна реакція з утворенням аутоантитіл, які спрямовані проти білків цитоплазми і рибонуклеїнових кислот, що входять до складу м'язової тканини. Ці реакції приводять до виникнення дисбалансу щодо Т - і В-лімфоцитів і пригнічення Т-супресорної функції. Існує ряд так званих сприяючих (тригерних) факторів, до яких відносяться: переохолодження, гіперінсоляція, перегрівання, фізичні і психічні травми, спадковість, загострення вогнищевої інфекції, алергії на препарати.

Пізніше виявлено внутрішньоклітинні вірусоподібні включення в уражених тканинах, а Chou (1987) першим виявив у хворих на ДМ міксовірусоподібні структури у саркоплазмі та ядрах м'язових волокон. Згідно з вірусною теорією розглядаються і питання сімейно-спадкової схильності як генетичної основи захворювання.

У генезі ДМ поряд з генетичною і вірусною теоріями велику увагу приділяють вивченню зміненої реактивності організму, виникненню імунних та аутоімунних реакцій. Проте при ДМ значно рідше трапляються чітко виражені імунологічні порушення, ніж при СЧВ або ССД. У деяких дітей, хворих на ДМ, виявляють антитіла до м'язової тканини, гіпергаммаглобулінемію, АНФ, РФ, хоча і у нижчих титрах, ніж при інших ревматичних хворобах. Вивчається можливість формування ЦК, які містять антитіла до м'язової тканини, міоглобіну, відкладаються на базальних мембранах та ендотелії судин і призводять до ушкодження суміжних тканин. Л. О. Ісаєва і М. О. Жванія (1978) виявили люмінесценцію IgG і IgM у лімфоїдних клітинах інфільтрату при

активному ДМ у дітей та їх зникнення разом зі зниженням активності хвороби. Ще більш важливе значення у розвитку захворювання мають порушення клітинного імунітету.

У патогенезі ДМ, і в першу чергу дитячого, велика увага приділяється ушкодженню судин. Генералізація процесу, клінічний поліморфізм, некробіотичні ураження м'язів пов'язані з розповсюдженням капіляритів і васкулітів, ангіопатій. Спостерігається стійке порушення гемодинаміки на рівні мікроциркуляторного русла. Найголовнішим при ДМ є тяжке ураження м'язової тканини, яке характеризується глибоким порушенням аеробного й анаеробного окислення, ферментативного метаболізму, розпадом міофібрил, розвитком дистрофічних і некробіотичних змін.

У літературі обговорюється питання про роль нервово-ендокринних факторів у розвитку дитячого ДМ. Н. Б. Маньковський та співавтори (1968) головною патогенетичною ланкою ДМ визнавали зміни діенцефально-стовбурових утворень головного мозку. Безліч гіпотез свідчить, що немає однозначної думки про етіологію та патогенез ДМ.

Таким чином, сьогодні ДМ розглядається як хвороба, яка має в своїй основі імунні та автоімунні порушення, що можуть бути і генетично обумовлені. При цьому не можна виключити можливість існування латентної вірусної інфекції, яка може передаватися по вертикалі з покоління в покоління.

Морфологічно під час біопсії м'язів виявляються запальні та дегенеративні зміни, клітинна інфільтрація (лімфоцити, гістіоцити, плазматичні клітини) між м'язовими волокнами і навколо дрібних судин, некроз м'язових волокон, елементи дегенерації. Судинна патологія у вигляді сегментарних проліферативних васкулітів, потовщення інтими, склерозу стінки дрібних судин, звуження просвіту, тромбозів.

## **Класифікація**

Загальноприйнятої класифікації ДМ не має. Існує декілька класифікацій поліміозиту. Найбільш розповсюдженою є класифікація А. Bohan і V. Peter (1975), згідно з якою виділяють 5 форм захворювання:

1. Первинний поліміозит. Захворювання починається несподівано або поступово. Характерні слабкість проксимальних м'язів, міалгія, атрофія м'язів. У 15 % хворих спостерігається виражена артралгія, у 7 %

захворювання розпочинається з лихоманки, ознобу і синдрому Рейно. В останньому випадку зазвичай ставиться невірний діагноз. Першими найчастіше вражаються м'язи гомілок. Хворі скаржаться на те, що насилу встають з випорожнення. Потім приєднується ураження м'язів шиї, плечей і стегон і виникає дисфагія — хворому важко ковтати рідину, і вона виливається через ніс. Дисфагія часто призводить до аспірації їжі. У дітей можлива дихальна недостатність. Кортикостероїди при цій формі поліміозиту помірно ефективні, в 25-50 % випадків потрібно призначення імунодепресантів.

2. Первинний ДМ. Початок захворювання такий же, як при первинному поліміозиті. Проте для ДМ характерний висип червоного або лілового кольору навколо очей, на вилицях і над міжфаланговими суглобами (папули Готтрона). У важчих випадках висип поширюється на ділянки колінних, ліктьових і гомілковостопних суглобів, а також на шию і верхню частину спини у вигляді шалі. На пізніх стадіях захворювання виникають лущення, атрофія шкіри, можливий некроз. Ураження шкіри може передувати або супроводжувати ураження м'язів, але практично ніколи не зустрічається без поліміозиту.

3. Поліміозит при злоякісних новоутвореннях. Злоякісні новоутворення у чоловіків старше 40 років часто супроводжуються поліміозитом, тому при розвитку захворювання в цьому віці потрібно ретельне обстеження. Найчастіше поліміозит зустрічається при раку легенів, передміхурової залози, шлунку, товстої кишки, яєчників і молочної залози. Іноді поліміозит виникає при лімфомах. Кортикостероїди неефективні, поліпшення настає після лікування основного захворювання.

4. Дитячий поліміозит майже завжди супроводжується висипом і міалгією (більше вираженою, ніж у дорослих). Захворювання зазвичай неухильно прогресує. Прогноз менш сприятливий, ніж при інших формах поліміозиту. Часто розвиваються атрофія, звапніння і осифікація м'язів, контрактури. Характерна особливість дитячого ДМ — васкуліти і тромбози з ураженням ШКТ, що проявляються болем у животі, виразкою слизової оболонки, шлунково-кишковою кровотечею і навіть перфорацією кишкового.

5. Поліміозит при інших аутоімунних захворюваннях: синдромі Шегрена, змішаному захворюванні сполучної тканини, ВКВ і ревматоїдному артриті.



6. Міозит з включеннями: рідкісна форма поліміозиту, яка проявляється слабкістю дистальних м'язів. При біопсії уражених м'язів виявляються включення в м'язових волокнах. Активність м'язових ферментів підвищена трохи. Кортикостероїди при цій формі поліміозиту неефективні.

За ступенем активності розрізняють: I, II, III ступені.

I. Продромальний період, тривалість становить від декількох днів до місяця.

II. Маніфестний період, з м'язовим, шкірним і загальними синдромами.

III. Дистрофічний (кахектичний, термінальний) період ускладнень.

### **Клінічні прояви**

Захворювання проявляється м'язовим синдромом (міастенії, міалгії), артралгіями, гарячкою, ураженням шкіри. При цьому міастенічний синдром не піддається впливу прозерину та інших антихолінестеразних засобів. Разом із м'язами скелету, у тому числі міжреберними та діафрагми, при прогресуванні процесу можуть уражатися глоткова, очнорухова мускулатура, міокард (запального або дистрофічного характеру). Часто до процесу долучається шлунково-кишковий тракт - гіпотонія стравоходу, ураження слизової шлунка та кишечника з утворенням некрозів, геморагій, набряку з можливими шлунково-кишковими кровотечами, перфорацією шлунка, кишечника, ознаками кишкової непрохідності.

Початок хвороби може бути гострим, із підвищенням температури до 38-39 °С, потім появою болю у м'язах та еритеми на обличчі з подальшим зростанням симптоматики. Можливим є й більш поступовий, іноді непомітний початок хвороби.

1. Загальні симптоми: слабкість, підвищення температури тіла, втрата маси тіла.

2. Симптоми ураження м'язів:

1) переважно симетрична слабкість у м'язах плечового поясу, тазового поясу, а також м'язів потилиці та спини (майже у всіх дорослих) призводить до труднощів зі вставанням із сидячого положення, підніманням важких предметів, причісуванням волосся, ходьбою по сходах і т.д., м'язи часто стають чутливими та болючими; швидкопрогресуюча м'язова слабкість; на початку захворювання може спостерігатися

локальний або дифузний набряк м'язової тканини, що призводить до їх швидкої атрофії; спостерігається найбільш часте ураження м'язів шиї, плечей, стегон, що проявляється в обмеженні активності, можливих ускладнень при вставанні, а також у неможливості підняти голову з подушки, розчісуватися, чистити зуби.

2) слабкість дихальних м'язів – викликає дихальну недостатність;

3) ослаблення м'язів горла, стравоходу та гортані – призводить до дисфагії та дисфонії;

4) ураження окорухових м'язів (рідко) – ністагм, погіршення зору.

3. Шкірні зміни: виявляються при ДМ; їх поява і посилення не завжди пов'язані з ураженням м'язів; можуть випереджати міозит або розвиватись самостійно. Еритематозні зміни часто супроводжуються свербіжем шкіри і/або підвищеною чутливістю до інсоляції.

1) еритема навколо очей у формі окулярів з ліловим забарвленням (так звана геліотропна), іноді з набряком повік – патогномонічний симптом, спостерігається у 30–60 % хворих; еритема декольте у формі літери V; додатково еритема задньої частини шиї і плечей (симптом шалика), еритема бічної поверхні стегон і кульшових суглобів (симптом кобури);

2) папули Готтрона – лілові папули з гіпертрофією епідермісу, що розташовані на розгинальній поверхні суглобів (найчастіше міжфалангових і п'ястково-фалангових суглобів, ліктьових, колінних та гомілково-стопних суглобів; симптом Готтрона – це еритематозні або фіолетові плями в тій самій локалізації;

3) інші – огрубіння, лущення і утворення тріщин на подушечках пальців і долонній поверхні кистей (так звані руки механіка, рідко); на нігтьових валиках – еритема з набряком, петехіями і телеангіектазіями; трофічні виразки внаслідок супутнього васкуліту судин шкіри; генералізована еритродермія; запалення підшкірної клітковини (*ranniculitis*); сітчасте ліведо; вогнищева алопеція без утворення рубців.

4. Ураження серця: у 70 %, зазвичай тахикардія або брадикардія, рідко прояви серцевої недостатності.

5. Ураження легень: симптоми інтерстиціальної хвороби легень (у 30–40 %), головним чином сухий кашель і задишка, з часом дихальна недостатність; аспіраційна пневмонія у хворих із дисфагією.

6. Ураження ШКТ: симптоми порушень моторики стравоходу, шлунка і кишечника, в тому числі можливий гастроезофагальний рефлюкс; у важких випадках – виразки і кровотечі.

7. Ураження суглобів: симптоми неерозивного артриту або біль у суглобах, особливо периферичних, переважно у суглобах кистей.

8. Кальцинати – у підшкірній тканині, скелетних м'язах, фасціях і сухожиллях (у >10 %), іноді масивні.

9. Синдром Рейно (у 10-15 %).

Найхарактерніший симптом — виражена м'язова слабкість, при якій хворий не може самостійно сісти у ліжку, причесатися, тримати ложку, а у важких випадках буває повністю нерухомий з поступовою атрофією м'язів. При ураженні м'язів глотки та стравоходу можуть бути порушення ковтання.

Зміни шкіри можуть проявлятися великою еритемою на обличчі, руках, злущенням, іноді з наступною пігментацією уражених ділянок. Характерна поява набряку та еритеми з фіолетовим відтінком навколо очей.

Значне ураження внутрішніх органів зустрічається відносно рідко. Іноді відмічають артралгії. Можливе ураження легенів у вигляді дифузного пневмосклерозу. Ураження серця проявляється перш за все змінами на ЕКГ, в окремих випадках воно протікає з розвитком серцевої недостатності.

Із загальних симптомів хвороби найчастіше значне схуднення. У деяких хворих спостерігається помірна анемія, лейкоцитоз, рідше підвищена ШОЕ.

Підгострий перебіг характеризується циклічністю свого розвитку. При коректному і своєчасному лікуванні можливе повне видужання або перехід захворювання у хронічну форму. А при несвоєчасному лікуванні можливий смертельний результат.

При гострому перебігу захворювання спостерігається швидке наростання слабості м'язів (знерухомлення пацієнта і неможливість ковтання). При такому перебігу летальний результат настає протягом 3-6 міс від початку захворювання. Смерть настає внаслідок серцевої і дихальної недостатності або аспіраційної пневмонії.

Ювенільний (дитячий) ДМ проявляється в ранньому дитячому віці. Для нього характерне запалення м'язів і наростання м'язової слабкості, що

в подальшому призводить до обмеження рухливості. Найчастіше дерматомиозитом страждають дівчатка.

Відмінною рисою від дорослого ДМ є те, що розвиток захворювання не пов'язаний з появою пухлин. Основною причиною дитячого ДМ прийнято вважати вплив інфекційних чинників. Багато пацієнтів протягом декількох місяців переносили якісь інфекційні захворювання. Існує думка, що ювенільний ДМ має генетичну схильність, підтвердженням чого виступають випадки сімейного ДМу. Велику роль у розвитку захворювання має сонячне випромінювання (інсоляція).

## Діагностика

### 1. Лабораторні дослідження

1) аналізи крові – підвищення активності м'язевих ферментів у сироватці – КФК, АСТ, АЛТ, ЛДГ, альдолази (активність ферментів у межах норми не виключає ПМ/ДМ), підвищення концентрації міоглобіну, підвищення ШОЕ, підвищення концентрації СРБ і гамма-глобулінів у сироватці;

2) імунологічні дослідження – антиядерні аутоантитіла (ANA) (у 40–80%), у тому числі антитіла, що асоційовані з ПМ/ДМ (до аміноацил-тРНК-синтез [найчастіше, анти-Jo-1], анти-SRP і анти-Mi-2) і супутні антитіла (анти-Ro, анти-La, анти-U1-RNP, анти-U2-RNP, анти-Ku, анти-Sm, анти-PM/Scl).

2. Електроміографія: виявляє ознаки первинного ушкодження м'язів.

### 3. Гістологічне дослідження:

1) біоптат м'язу – запальна інфільтрація в основному лімфоцитами; тип клітин, структури, втягнуті в запальний процес, і наявність перифасцикулярної атрофії залежать від форми захворювання;

2) біоптат легень (хірургічна біопсія) – може виявити інтерстиціальну хворобу легень (різні форми).

4. Візуалізаційні дослідження: МРТ м'язів – підсилення сигналу в T<sub>1</sub>- і T<sub>2</sub>-залежних зображеннях; T<sub>2</sub>-залежні зображення із супресією жирів або у STIR-зваженому режимі; характеризуються найвищою чутливістю для виявлення активного запалення, однак таким чином виявлені зміни не є патогномонічними для ПМ/ДМ; МРТ м'язів може полегшити вибір оптимального місця для забору м'язевого біоптату.

Рентгенографія грудної клітки – інтерстиціальні зміни. РГ кісток і суглобів – множинні кальцинати, переважно в підшкірній тканині та м'язах, а також остеопороз.

5. ЕКГ: зазвичай неспецифічні зміни інтервалу ST і зубця T, синусова тахікардія, рідше – АВ-блокада I або II ступеня.

### **Диференційний діагноз**

Диференціальну діагностику проводять з наступними захворюваннями: реактивний артрит, atopічний дерматит, міопатичний синдром неясної етіології, лімфаденіт, СЧВ, ЮРА, інші міозити (ювенільний поліміозит, інфекційний міозит, міодистрофія Дюшена, міотонія, хвороба Мюнхмейера, лікарські та токсичні міопатії та ін), запальні захворювання шкіри (багатоформна еритема, контактний дерматит, передбульозні висипання).

### **Лікування**

При гострому перебігу ДМ призначають великі дози преднізолону (60-80 мг/добу). Враховуючи необхідність відносно тривалого застосування препарату (декілька тижнів), слід ретельно контролювати стан хворого через можливі побічні явища. При досягненні клінічної ремісії поступово переходять на підтримуюче лікування (преднізолон 5-10 мг/добу). Можлива тривала повна ремісія, причому хворі можуть зберігати працездатність упродовж багатьох років.

Принцип призначення лікарських засобів:

1. Глюкокортикоїди: преднізон перорально 1 мг/кг/добу. При гострому початку або тяжкому перебігу – при початковому лікуванні можна застосувати в/в метилпреднізолон 0,5–1,0 г протягом 3 днів. Після покращання стану (зростання м'язевої сили, нормалізація ознак ушкодження м'язів), але не раніше, ніж через 4–8 тиж після початку лікування, слід поступово знижувати дозу, наприклад, на  $\approx 10$  мг на місяць, до підтримуючої дози 5–10 мг/добу і продовжувати лікування протягом кількох років, а іноді - до кінця життя. Інші автори рекомендують знижувати дозу на 5 мг кожного тижня до 20 мг/добу, в подальшому на 2,5 мг кожні 2 тижні до 10 мг/добу, потім на 1 мг кожного місяця до відміни ЛЗ.

2. Якщо впродовж 6 тиж від початку лікування не наступило задовільного покращення, або якщо перебіг захворювання є блискавичним, слід додати один із наступних ЛЗ: а) метотрексат перорально або парентерально (в/м або п/ш) 1 раз на тиж, з фолієвою кислотою; починають, в залежності від тяжкості захворювання: від 10–15 мг 1 раз на тиж, якщо симптоми захворювання не минули, поступово збільшують дозу на 5 мг кожних 2–3 місяці або навіть швидше; б) азатіоприн 1,5–2 мг/кг/добу, дозу слід знижувати на 25 мг кожного місяця, до підтримуючої дози 50 мг/добу; терапевтичний ефект проявляється через приблизно 3 місяці; в) циклоспорин 2,5–5 мг/кг/добу; г) циклофосфамід 1,0 г в/в 1 раз на міс, або 1–3 мг/кг 1 раз на день п/о – застосовується переважно у разі інтерстиціальних змін у легенях або наявності інтенсивного васкуліту; д) мофетил мікофенолату 2–3 г/добу – у разі неефективності або непереносимості метотрексату і циклоспорину; гідроксихлорохін 200 мг 2 рази на день або хлорохін 250 мг 2 рази на день – показані у разі резистентних уражень шкіри. ВВІГ – показані у разі неефективності імуносупресивного лікування; 0,4 г/кг/добу протягом 5 наступних днів 1 раз на міс впродовж 3–7 наступних місяців; ритуксимаб 750 мг/м<sup>2</sup> (максимально 1 г) 2 рази з інтервалом в 2 тижні. У випадках резистентності до іншого імуносупресивного лікування роблять спроби застосування такролімусу, препаратів анти-ФНП.

#### Фізіотерапія

У процесі відновлення функціональної здатності важливою є кінезотерапія. У гострій фазі захворювання в основному слід застосовувати пасивні вправи, які запобігають виникненню контрактур, під час відновлення стану здоров'я – ізометричні вправи і вправи для розвантаження, пізніше додатково ізотонічні і аеробні вправи; дуже корисними є вправи у воді. Фізичне навантаження у цей період не повинно перевищувати 60% максимального використання кисню.

При правильному підході і лікуванні хворі одужують і при раптових спалахах цієї хвороби. Проте у більшості випадків хвороба протікає в тяжкій або пасивній формі, і тому реабілітація атрофованих м'язів відбувається не скоро.

#### Профілактика, прогноз

Профілактикою ДМ є: уникнення частих переохолоджень, своєчасне лікування інфекційних захворювань, виключення

безконтрольного застосування лікарських засобів і фізіотерапевтичних процедур.

Прогноз ДМ несприятливий. Незважаючи на лікування, залишається висока летальність, особливо при парнеопластических процесах. Існує зв'язок прогнозу з віком пацієнтів і раннім виявленням захворювання, а також зі своєчасним початком терапії. У разі правильного лікування 10 років переживуть 80 % хворих. Прогноз погіршують в тому числі старший вік і ураження внутрішніх органів, особливо легень, наявність супутньої злоякісної пухлини, наявність антитіл анти-SRP.

### Тести

1. У дитини 8 років у зв'язку зі шкірними висипаннями і м'язовою слабкістю, гіперферментемією висловлене припущення про дерматоміозит. З метою підтвердження діагнозу призначено гістоморфологічне дослідження шкірно-м'язового біоптату. Які морфологічні зміни підтвердять діагноз ?

- А. Дегенерація і некроз міофібрил, періваскулярна запальна інфільтрація.
- В. Стоншування епідермісу, атрофія придатків шкіри, посилення колагеноутворення.
- С. Періваскулярна інфільтрація в судинах шкіри і м'язів.
- Д. Фіброз міофібрил.
- Е. Кальциноз м'яких тканин.

2. У дитини 12 років 3 міс тому з'явилися зміни на шкірі правого стегна. При огляді виявлена ділянка ущільнення шкіри розмірами 7 x 6,5 см, спаяна з підлягаючими тканинами, з посиленням судинним малюнком. Шкіра над ним не береться в складку, суха. Навколо ділянки – ущільнення, гіперпігментація шкіри. Для якого захворювання найбільш характерні такі зміни на шкірі?

- А. Системний червоний вовчак.
- В. Дерматоміозит.
- С. Вузликівий поліартеріїт.
- Д. Системна склеродермія.
- Е. Гостра ревматична лихоманка.

3. У хворого 11 років протягом двох років спостерігаються зміни на шкірі тулубу і кінцівок у вигляді ділянок ущільнення, гіперпігментації, а також похолодання пальців кінцівок, артралгії. С-реактивний білок, серомукоїд – в межах норми. Рентгенографія органів грудної клітки: "комірчастий" малюнок в задньонижніх відділах. Виявлені анти-Scl 70 антитіла. Встановіть попередній діагноз:

- A. Синдром Рейно.
- B. Системна склеродермія.
- C. Ювенільний ревматоїдний артрит.
- D. Дерматоміозит.
- E. Системний червоний вовчак.

4. У дівчинки 7 років на протязі останніх двох років періодично прогресує м'язова слабкість, відмічається схуднення та деяке порушення рухливості. Для встановлення діагнозу необхідно:

- A. Рентгенологічне дослідження.
- B. Електроміографічне дослідження.
- C. Біопсія м'язів.
- D. Загальноклінічні дослідження.

5. У хворого 35 років швидко прогресує біль у кінцівках, суглобах, порушена рухливість, з'явилися зміни при ковтанні та з'явилася еритема на обличчі з фіолетовим відтінком навкруги очей.

- A. Встановіть попередній діагноз
- B. Призначте додаткові дослідження
- C. Вкажіть напрямки лікування.

### **Питання для самоконтролю**

1. Яке формулювання найповніше відповідає визначенню дерматоміозиту-поліміозиту?

- Системне запальне захворювання гладкої і скелетної мускулатури, шкіри, судин, з ураженням серця, формуванням виразкового поліартриту.
- Системне запальне захворювання з деструктивним ураженням м'язів, суглобів, шкіри, серця, нирок.



- Системне запальне захворювання з заміщенням уражених тканин фіброзними структурами з переважним залученням до патологічного процесу скелетної і гладкої мускулатури, шкіри, дрібних судин.
- Системний колагеноз з фіброзуючим васкулітом дрібних судин шкіри, м'язів, внутрішніх органів, ерозивно-виразковим артритом.
- Системне захворювання опорно-рухового апарату запальної природи з прогресуючим фіброзом шкіри, гладких і скелетних м'язів, ерозивним поліартритом.

2. Що може бути етіологічним фактором дерматоміозиту-поліміозиту?

- Інфекція пікарновірусами.
- Інфекція вірусами групи Коксакі.
- Пухлинний процес в організмі.
- Будь-який зі згаданих факторів.
- Жоден із згаданих факторів.

3. Які обставини приводять до захворювання дерматоміозитом-поліміозитом?

- Наявність антигену гістосумісності HLA B8.
- Наявність антигену гістосумісності DR3.
- Клінічно латентне пухлинне ураження у літніх людей.
- Будь-яка згадана обставина.
- Жодна із згаданих обставин.

4. Поява яких аутоантитіл не характерно для дерматоміозиту-поліміозиту?

- Антитіла типу Mi2.
- Антитіла типу Jo1.
- Антитіла до нуклеопротеїд.
- Антитіла до розчинних ядерних антигенів.
- Антитіла до Центромера.

5. Які форми клінічного перебігу не характерні для дерматоміозиту-поліміозиту?

- Латентна.
- Гостра.
- Підгостра.

- Хронічна.
  - Всі згадані форми клінічного перебігу характерні.
6. Які симптоми не типові для початку гострої форми дерматоміозиту-поліміозиту?
    - Лихоманка з температурою тіла до 39-40 °С.
    - Гострі болі, слабкість в м'язах.
    - Артралгії, артрит.
    - Шкірна еритема.
    - Геморагічний висип.

7. Яка тривалість життя при гострій формі дерматоміозиту-поліміозиту?

- До 2 місяців.
- 3-6 місяців.
- 7-12 місяців.
- 2-5 років.
- Понад 6 років.

8. Які симптоми не типові для підгострої форми дерматоміозиту-поліміозиту?

- У дебюті хвороби поступово виникають міалгії, артралгії.
- Відсутня запам'ятовуваність початку захворювання.
- Лихоманка з температурою тіла до 39 °С.
- Після сонячних інсоляцій виникає еритема на обличчі, відкритих поверхнях грудної клітини.
- Повне розгортання клінічної картини захворювання і летальний результат настають через 1-2 роки.

9. Що не типово для хронічної форми дерматоміозиту-поліміозиту?

- Доброякісний перебіг.
- Циклічний перебіг.
- Помірні атрофічні зміни м'язів.
- Локальні атрофічні зміни шкірних покривів.
- Лихоманка від 37 ° до 37,5 °С.

10. Які симптоми не типові для м'язової патології у хворих дерматомиозитом-поліміозитом?

- Прогресуюча слабкість.
- Переважне ураження дистальних груп м'язів кінцівок.
- Міалгії.
- Всі симптоми типові.
- Жоден із симптомів не типовий.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Антелава О.А. Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика. Научно-практическая ревматология 2016;54(2):191-198.
2. Антелава О.А., Хелковская-Сергеева А.Н., Чичасова Н.В. и др. Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями. Научно-практическая ревматология 2016;54(3):289-298
3. Ghazi E., Sontheimer R.D., Werth V.P. The importance of including amyopathic dermatomyositis in the idiopathic inflammatory myositis spectrum // Clin Exp Rheumatol. 2013 Jan-Feb. Vol. 31(1). P. 128–134. Epub 2012 Nov 22.
4. Miller F, Cooper R, Vencovsky J et al. Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders. Arthritis Rheum 2013;65(12):3239-47.
5. Milone M. Diagnosis and management of immune-mediated myopathy. Mayo Clin Proc 2017;92(5):826-837
6. Ungprasert P, Suksaranjit P, Spanuchart I et al. Risk of coronary artery disease in patients with idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review and metaanalysis of observational studies. Semin Arthritis Rheum 2014;44(1):63-7
7. Mavrogeni S, Sfikakis P, Dimitroulas T et al. Cardiac and muscular involvement in idiopathic inflammatory myopathies: noninvasive diagnostic assessment and the role of cardiovascular and skeletal magnetic resonance imaging. Inflamm Allergy Drug Targets 2014;13(3):206-16.
8. Zhang L, Wu G, Gao D, et al. Factors associated with interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: A systematic review and metaanalysis. PLoS One 2016;11(5):e0155381
9. Van der Kooi A.J., de Visser M. Idiopathic inflammatory myopathies // Handb Clin Neurol. 2014. Vol. 119. P. 495–512. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00032

## **СИСТЕМНІ ВАСКУЛІТИ**

Системні васкуліти (СВ) – гетерогенна група захворювань різної етіології, в основі яких лежить генералізоване ураження судин різного калібру з імунним запаленням, некрозом судинної стінки і вторинним залученням в патологічний процес різних органів та систем. Клінічні ознаки залежать від типу, розміру і локалізації уражених судин, а також від активності системного запалення. Запальне ураження судинної стінки артерій або вен різного калібру часто призводить до розвитку оклюзії судини, порушення мікроциркуляції та подальшої ішемії органів і тканин аж до виникнення інфарктів і некрозів.

Захворюваність СВ коливається від 0,4 до 14 випадків і більш на 100 тис. населення. СВ відносять до числа відносно рідкісних захворювань, але в останні роки відзначена тенденція до збільшення їх поширеності. Їх частіше реєструють у чоловіків, ніж у жінок, і вони можуть розвиватися у будь-якому віці, але переважно у віці 40-50 років життя. Пік захворюваності нерідко доводиться на зиму і весну.

Розрізняють первинні і вторинні СВ:

- первинні СВ – генералізовані ураження судин, є самостійними нозологічними формами;
- вторинні СВ – ураження судин найчастіше локального характеру, що розвиваються при інших захворюваннях (наприклад, при інфекційному ендокардиті, дифузних захворюваннях сполучної тканини, ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку та ін.), а також при пухлинах, інфекційних ураженнях і лікарській хворобі.

### **Загальні особливості етіопатогенезу системних васкулітів**

Причина виникнення більшості первинних СВ невідома. Лише деякі форми цих захворювань вдається чітко пов'язати з певними пусковими факторами, такими, як лікарська гіперчутливість, вірус гепатиту В або С, цитомегаловірус, парвовірус В19 або ВІЛ-інфекція. Загострення деяких СВ асоціюються з бактеріальним ураженням верхніх дихальних шляхів, особливо з носійством золотистого стафілокока. Велике значення мають генетично зумовлені порушення імунної системи.

Виділяють кілька основних патогенетичних механізмів, що визначають клінічні особливості тієї чи іншої форми СВ; а саме: ураження судин, пов'язане з наступним:

- імунні комплекси

- антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА);
- органоспецифічні антитіла;
- порушення клітинної імунної відповіді та утворенням гранульом.

Перераховані механізми можуть брати участь у розвитку захворювань як окремо, так і в поєднанні.

### **Загальні особливості клінічного перебігу системних васкулітів**

Залежно від клінічної активності васкуліту запропоновано виділяти наступні фази захворювання:

- повна ремісія – відсутність ознак активності патологічного процесу і необхідності в лікуванні при нормальному вмісті С-реактивного білка (СРБ);
- часткова ремісія – суттєве зменшення активності;
- неактивна фаза – розвивається повна ремісія, яка не потребує проведення підтримуючого лікування;
- «велике» загострення – залучення до патологічного процесу життєво важливих органів і систем (легень, нирок, ЦНС, серцево-судинної системи), що викликає необхідність призначення повноцінного лікування (глюкокортикоїдів, цитостатичних препаратів і плазмаферезу);
- «мале» загострення – повернення не різко виражених симптомів.

СВ характеризуються хронічним перебігом з чергуванням періодів загострення і ремісій. Загострення виникають під впливом неспецифічних факторів (інсоляція, переохолодження, неспецифічна інфекція, вакцинація).

### **Номенклатура СВ (рекомендації 2-ї Міжнародної консенсусної конференції, Чапел-Хілл, 2012)**

#### **Група васкулітів. Основні нозологічні форми.**

#### **I. Васкуліти з ураженням великих судин**

1. Неспецифічний аортоартеріт (Хвороба Такаясу)
2. Гігантоклітинний артеріт

#### **II. Васкуліти з ураженням судин середнього калібру**

1. Вузликосий поліартеріт
2. Хвороба Кавасаки

#### **III. Васкуліти з ураженням дрібних судин**

1. Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА)-асоційовані васкуліти

- гранулематоз з поліангіїтом (гранулематоз Вегенера)
- 2. Мікроскопічний поліангіїт
  - еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (хвороба Черджа-Стросса)
- 3. Імунокомплексні васкуліти
  - анти-БМК-асоційована хвороба
  - кріоглобулінемічний васкуліт
  - геморагічний IgA-васкуліт (хвороба Шенлейна-Геноха)
  - гіпокомплементний уртикарний васкуліт (анти-C1q-асоційований васкуліт)

#### **IV. Васкуліти з ураженням судин різного калібру**

1. Хвороба Бехчета
2. Синдром Когана

#### **V. Васкуліти з ураженням одного органу**

1. Шкірний лейкоцитокластичний васкуліт
2. Первинний васкуліт центральної нервової системи
3. Ізольований аортит
4. Інші захворювання

#### **VI. Васкуліти, асоційовані з системними захворюваннями**

1. Вовчаковий васкуліт
2. Ревматоїдний васкуліт
3. Васкуліт при саркоїдозі
4. Васкуліт при інших системних захворюваннях

#### **VII. Васкуліти зі встановленою етіологією**

1. Кріоглобулінемічний васкуліт, асоційований з HCV-інфекцією
2. Васкуліт, асоційований з гепатитом В
3. Сифіліс-асоційований аортит
4. Лікарсько-індукований імунокомплексний васкуліт
5. Лікарсько-індукований АНЦА-васкуліт
6. Васкуліт, асоційований із злоякісними новоутвореннями

#### **Класифікація відповідно до міжнародних стандартів за МКХ-10**

- М 30 Поліартеріїт вузликочий та споріднені стани
- М 30.0 Вузликочий поліартеріїт
- М 30.1 Поліартеріїт із залученням легенів (Черджа-Стросса)
- М 30.2 Ювенільний поліартеріїт
- М 30.3 Слизово-шкірний лімфонулярний синдром (Кавасакі)

М 30.8 Інші стани, пов'язані з вузликовим поліартеріїтом: мікроскопічний поліангіїт.

М 31 Інші некротизуючі васкулопатії

М 31.0 Гіперчутливий ангіїт

М 31.1 Тромботична мікроангіопатія

М 31.2 Смертельна серединна гранульома

М 31.4 Синдром дуги аорти (Такаясу)

М 31.5 Гігантоклітинний артеріїт із ревматичною поліміалгією

М 31.6 Інший гігантоклітинний артеріїт

М 31.8 Інші уточнені некротизуючі васкулопатії (геморагічний васкуліт – пурпура Шейлейн-Геноха, есенціальна криоглобулінемічна пурпура, облітеруючий тромбангіїт, хвороба Бехчета)

М 31.9 Некротизуюча васкулопатія, неуточнена (шкірний лейкоцитокластичний васкуліт, поліангіїтний перехресний синдром).

У цьому розділі будуть розглянуті клінічна картина, діагностичний пошук, особливості перебігу та лікувальна тактика наступних системних васкулітів: вузликового поліартеріїту, мікроскопічного поліартеріїту (поліангіїту), неспецифічного аортоартеріїту (артеріїту Такаясу), гранулематозу Вегенера і геморагічного васкуліту.

### **ВУЗЛИКОВИЙ ПОЛІАРТЕРІЇТ**

**Вузликосий поліартеріїт (ВП)** – системний васкуліт, зумовлений переважним залученням до патологічного процесу артерій середнього калібру. Сутність захворювання полягає в розвитку деструктивно-проліферативного панартеріїта на імунній основі. Результатом і ускладненнями васкуліту служать облітерація, тромбоз, аневризми і розриви судин. Це призводить до ураження внутрішніх органів, кровопостачання яких здійснюють уражені судини. В органах виникають інфаркти, вогнища некрозу, атрофії і склерозу з подальшим розвитком функціональної недостатності.

ВП відносять до рідкісних захворювань, частота виникнення якого коливається від 0,7 до 6,3 випадку на 100 тис. населення. Чоловіки хворіють в 2,5 – 3 рази частіше, ніж жінки. Середній вік хворих коливається в межах 35 – 43 років.

**Етіологія.** Точні причини розвитку ВП не відомі, але наявні спостереження дозволяють вважати, що захворювання може виникати після прийому деяких лікарських засобів (сульфаніламід, антибіотики, препарати вісмуту, йоду, в тому числі рентгеноконтрастні, фурагінові

похідні, анальгетики і туберкулостатики) і введення сироваток. Особливо велике значення надають перенесеній вірусній інфекції: в крові хворих ВП досить часто (у 30-80% випадків) у великій кількості виявляють поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg), а також ЦІК, до складу яких він входить. Відома роль цитомегаловірусу і вірусу простого герпесу в етіології ВП. Генетична схильність також відіграє певну роль у розвитку захворювання.

**Патогенез.** Під впливом різних зовнішніх факторів на тлі генетично детермінованої зміненої імунної реактивності виникає порушення імунної відповіді, що виражається в утворенні великої кількості дрібних розчинних імунних комплексів, що циркулюють в судинному руслі. До складу імунного комплексу входять антиген (зокрема, HBsAg), антитіло до нього і комплемент. Імунні комплекси активно відкладаються під ендотелієм судин, що призводить до підвищення судинної проникності, розвивається під впливом вазоактивних амінів, які вивільняються з базофілів і гладких клітин або тромбоцитів при їх дегрануляції в результаті активації комплементу. Відкладення імунних комплексів в стінці судини призводить до запального процесу і розвитку виражених морфологічних змін у ній. Велику роль надають реологічним і мікроциркуляторним порушенням, а також порушенню процесу гемостазу з виникненням тенденції до гіперкоагуляції. Запальний процес стінки судини в поєднанні з порушенням мікроциркуляції і мікротромбозами обумовлює широкий спектр патологічних змін судин. Надалі в захворювання втягуються внутрішні органи (особливо часто нирки), що робить клінічну картину досить різноманітною.

### **Клінічна картина**

У зв'язку з множинністю ураження різних судинних ділянок клінічна картина ВП відрізняється вираженою поліморфністю. Особливістю захворювання є невідповідність морфологічних змін органів клінічним симптомам: при значних морфологічних змінах клінічні прояви з боку ураженого органу або системи можуть бути повністю відсутніми. Схематично клінічні ознаки ВП можна представити у вигляді наступних синдромів.

1. **Нирковий синдром.** Реєструється у 60 – 80% хворих. Може бути наслідком ураження ниркових артерій. За сучасними уявленнями при класичному ВП відзначають судинний тип ниркових порушень. Швидке наростання ниркової недостатності, як правило,



пов'язано з множинними, зазвичай безболъовими інфарктами нирок. У однієї третини хворих відзначають АГ, викликану нирковим васкулітом. Існування ураження нирок – прогностично несприятлива ознака.

2. **Нейропатичний синдром.** Реєструється у 50 – 60% хворих. Він характеризується розвитком несиметричних множинних мононевритів, рідше – менінгоенцефалітів, мозкових інсультів (з можливим виникненням епілептичних нападів, психічних порушень) і поліневритів.

3. **Абдомінальний синдром.** Реєструється у 6 – 44% випадків. Маніфестує у вигляді болю в животі у поєднанні з диспептичними розладами, шлунково-кишковими кровотечами (у 6 – 7 % хворих) і симптомами перитоніту, зумовленими утворенням некрозів та виразок тонкої, а іноді і товстої кишки. Можливе збільшення печінки (іноді в поєднанні зі збільшенням селезінки), а також ураження підшлункової залози, що імітує хронічний панкреатит.

4. **Серцево-судинний синдром** (36 – 58% випадків) представлений артеріальною гіпертензією (АГ), кардіомегалією, коронаритом, порушеннями ритму серця, стенокардією (з нетиповим болъовим синдромом) та інфарктом міокарду (ІМ) (частіше без зубця Q), що характеризується відсутністю вираженого болъового нападу.

З **анамнезу хвороби** можна отримати відомості, що вказують на особливості початку хвороби, гостроту процесу і переважне ураження тих чи інших органів. В анамнезі у хворих на ВП є вказівки на перенесений гострий гепатит, що супроводжується жовтяницею, контакт з хворими на вірусний гепатит, переливання крові, а також на виникнення перших симптомів хвороби після прийому вказаних вище лікарських речовин. Захворюванню також передують гострі респіраторні інфекції, переохолодження, інсоляція, вакцинація та психоемоційний стрес. Хвороба зазвичай розвивається поступово, рідше відзначають гострий початок. Перші симптоми класичного ВП: лихоманка, болі в м'язах, шкірні висипання і схуднення. Виразність всіх цих ознак може бути дуже різною.

Лихоманка займає провідне місце в клінічній картині хвороби. Вона відрізняється неправильним типом, не піддається дії антибіотиків, але швидко знижується при призначенні глюкокортикоїдів. Надалі при розвитку симптомів органних уражень температура тіла нормалізується.

Схуднення при ВП досягає вираженого ступеня, що створює передумови для здійснення діагностичних помилок (у таких хворих перш за все припускають онкологічне захворювання).

Міалгії та артралгії домінують на початку захворювання. Зазвичай відзначають болі в литкових м'язах і колінних суглобах.

У частині випадків на самому початку хвороби і пізніше можна відзначити абдомінальні кризи – напади сильного болю в животі без чіткої локалізації, іноді супроводжуються розладом випорожнення.

При подальшій еволюції захворювання виникають симптоми ураження інших органів. Для ураження нирок з гіпертонічним синдромом характерні церебральні скарги, пов'язані з підвищенням артеріального тиску. При ураженні серця больовий синдром реєструють рідко. Ураження периферичних судин маніфестує болями в кінцівках, парестезіями і порушенням чутливості.

При **фізикальному обстеженні** на початку розвитку хвороби не вдається виявити будь-які істотні зміни з боку внутрішніх органів. У розвинутій стадії захворювання можна визначити високу стійку АГ. Абдомінальний синдром у ряді випадків маніфестує тромбозами судин брижі з розвитком інфарктів органів черевної порожнини (підшлункова залоза, селезінка), що виражається у виникненні симптомів подразнення очеревини і різкої болісності при пальпації живота. Інша ознака абдомінального синдрому – розвиток перитоніту в результаті перфорації виразок або гангрен кишкового тракту. На абдомінальний синдром можуть вказувати шлунково-кишкові кровотечі.

Для нейропатичного синдрому характерні моно- і поліневрити (обов'язково асиметричні). Найчастіше відзначають ураження нижніх кінцівок з розвитком парезу стопи.

У 15 – 30 % хворих виявляють зміни шкіри у вигляді утворення вузликів по ходу судинних стовбурів, а іноді гангрену кінчиків пальців.

**Перебіг.** ВП – прогресуюче захворювання з різними варіантами перебігу: від повільно прогресуючих до гострих форм. У даний час виділяють наступні варіанти перебігу ВП.

1. **Сприятливий** (доброякісний) відзначають у хворих з шкірними ураженнями без порушення функцій внутрішніх органів. У таких пацієнтів можливі рецидиви шкірного васкуліту з тривалими ремісіями (до 3 – 5 років).

2. **Повільно прогресуючий** перебіг без АГ реєструють у половини хворих. У клінічній картині домінують залишкові ознаки периферичних невритів і порушення кровообігу в кінцівках. Оптимальне

медикаментозне лікування дозволяє підтримувати задовільний стан хворих до десяти років і більше. Частина з них зберігають працездатність.

3. **Рецидивуючий** перебіг можливий при різних варіантах хвороби. Загострення виникають при відміні лікування (глюкокортикоїди, цитостатичні препарати) або зниженні дози лікарських засобів, а також після інтеркурентних інфекцій, лікарської алергії та переохолодження. Виникнення нових органних уражень істотно погіршує прогноз.

4. **Швидко прогресуючий** перебіг відзначають при важкому ураженні нирок із зляккісною АГ. Прогноз визначає швидкість розвитку ниркової і серцевої недостатності. Тривалість захворювання при зляккісній АГ зазвичай не перевищує 2-5 років.

5. **Гострий** перебіг з тривалістю життя від півроку до одного року в даний час реєструють рідко, що пов'язано зі своєчасною діагностикою і раннім початком лікування. При гострому перебігу відзначають множинні ураження внутрішніх органів з тяжкою нефропатією, швидко прогресуючою нирковою недостатністю, важким абдомінальним синдромом і кахексією.

Причиною смерті більш ніж половини хворих ВП служить ураження нирок з розвитком ХНН або АГ. У 10 – 12 % випадків причина смерті – церебральні розлади, пов'язані з васкулітом головного мозку. Серцева недостатність внаслідок АГ служить причиною смерті 15% хворих. Ураження ШКТ (перфорація виразок кишечника з перитонітом і кровотечею) призводить до смерті пацієнтів в 12-14% випадків. У ряді випадків смертельний результат настає від ускладнень медикаментозного лікування і інфекційних захворювань (в тому числі туберкульозу та сепсису).

### Діагностика

За допомогою додаткових методів обстеження можна отримати інформацію, що свідчить про активність процесу і ураження внутрішніх органів. На активність захворювання вказують:

- зміни у клінічному аналізі крові (лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, нерідко розвивається гіпохромна анемія);
- гострофазові показники (збільшення вмісту СРБ);
- диспротеїнемія в поєднанні з гіпер- $\alpha$ 2-глобулінемією;
- підвищення активності АСТ, АЛТ,  $\gamma$ -глутамілтрансферази та лужної фосфатази.

Специфічних імунологічних тестів для діагностики ВП не існує. Велике значення має виявлення маркерів вірусу гепатиту В або С (HBV ДНК або HCV РНК) з активною реплікацією в сироватці крові.

При ураженні нирок закономірно виявляють протеїнурію і мікрогематурію. У разі його прогресування відзначають збільшення вмісту сечовини і креатиніну; ниркова фільтрація знижується.

При ураженні серця на ЕКГ можна виявити інфарктоподібні зміни, при рентгенологічному дослідженні – збільшення розмірів серця (переважно за рахунок лівого шлуночка).

Біопсію скелетного м'яза і шкіри доцільно проводити тільки у випадках виражених міалгій (зазвичай у гострій фазі хвороби) або при змінах шкіри. Шкірна біопсія дозволяє виявити ураження дрібних судин, але ця ознака недостатньо специфічна і не завжди корелює з системним ураженням судин. М'язова біопсія дає позитивні результати у 30 – 50 % хворих.

Біопсія нирки має значення для диференційної діагностики класичного ВП та мікроскопічного поліартеріїта.

Ангіографія рекомендована в разі неможливості проведення біопсії або при отриманні неспецифічних результатів, а також перед біопсією нирки для виявлення мікроаневризм, які при її проведенні можуть призвести до кровотечі.

Оскільки при ВП немає будь-яких патогномонічних симптомів, діагностика може викликати суттєві труднощі. Відправна точка у встановленні діагнозу – клінічна картина захворювання.

#### Діагностичні критерії вузликового поліартеріїту

1. Втрата маси тіла з моменту початку захворювання більш ніж на 4 кг, не пов'язана з особливостями харчування.
2. Сітчасте ливедо (розширення дрібних шкірних судин у вигляді сітки).
3. Біль або болісність в ділянці яєчок, не пов'язана з інфекційним ураженням або травмою.
4. Міалгії.
5. Мононеврит або полінейропатія.
6. Діастолічний АТ більше 90 мм рт. ст.
7. Підвищення концентрації креатиніну в крові.
8. Присутність маркерів вірусного гепатиту В у крові.
9. Зміни при артеріографії.

10. Дані біопсії (некротизуючий васкуліт, фібриноїдний некроз, нейтрофільний інфільтрат).

Три критерії і більше володіють чутливістю 82,2% і специфічністю 86,6%.

Для клінічної діагностики найбільш характерні такі ознаки (Е.Н. Семенкова, 2001):

- чоловіча стать (співвідношення хворих чоловіків і жінок – 6:1);
- ураження нирок (80% випадків);
- злаякісна АГ (30%);
- виявлення маркерів вірусного гепатиту В у крові (частота реєстрації ознаки – до 90 %);
- на ранній стадії (1 – 3 міс) – лихоманка, виснаження, міалгії;
- у розгорнутій стадії – ураження нирок (злаякісна АГ), множинний неврит, абдомінальний синдром, лейкоцитоз, збільшення ШОЕ.

#### **Диференційна діагностика.**

Найчастіше у дебюті ВП слід диференціювати від таких захворювань:

- інфекційний ендокардит (ІЕ);
- гострі інфекційні захворювання;
- лімфогранулематоз;
- первинний туберкульоз;
- рак підшлункової залози;
- гострий гломерулонефрит.

ІЕ (первинний) характеризується ознобом з проливним потом, що менш характерно для ВП, але найсуттєвіша відмінність – виникнення діастолічного шуму в точці Боткіна. Не менш істотним вважають позитивний ефект антибактеріальної терапії при ІЕ, чого не спостерігають при ВП.

Гострі інфекційні захворювання проходять певний цикл розвитку, мають специфічні клінічні та лабораторні (в тому числі серологічні) особливості і закінчуються одужанням, тоді як ВП – хронічне захворювання, і вже через 3 міс (максимальний термін) виявляють органні ураження. До цього ж часу або набагато раніше гострі інфекційні захворювання закінчуються.

При лімфогранулематозі відзначають температурну реакцію з пітливістю та свербінням шкіри. Крім того, майже в усіх випадках виявляють збільшення груп регіонарних лімфатичних вузлів (шийних, пахвових, середостіння). Діагноз ставлять після їх морфологічного

дослідження (цитологічне дослідження пунктату, гістологічне дослідження біоптату лімфатичного вузла), при якому виявляють клітини Березовського-Штернберга.

При первинному туберкульозі можливе виникнення виражених параспецифічних реакцій у вигляді лихоманки та підвищення гострофазових показників, що при відсутності чітких змін в легенях істотно ускладнює діагностику. Проведення туберкулінових проб, динамічне дослідження легень, а також проведення антибактеріальної терапії *exjuvantibus* дозволяють поставити правильний діагноз. Крім того, при туберкульозі відсутні різке схуднення хворого, міалгії і артралгії, а в подальшому – зміни внутрішніх органів.

Істотні труднощі виникають, якщо ВП дебютує ізольованим нирковим синдромом (зі зміненим сечовим осадом, протеїнурією і високою АГ). Загальні симптоми можуть бути виражені не настільки значно, і їх розцінюють як закономірний супутник гострого гломерулонефриту. Точна диференційна діагностика можлива лише за перебігом захворювання, коли виявляють вираженість гіпертонічного синдрому, а головне – приєднання інших органних уражень (зокрема полінейропатії). Розвивається схуднення хворого, значне збільшення ШОЕ з розвитком анемізації, невластиві перебігу гострого гломерулонефриту, навіть якщо відзначається тенденція до його хронізації. Складнощі можуть початися при виникненні підгострого (екстракапілярного) злоякісного гломерулонефриту з швидким розвитком ниркової недостатності, але і в цій ситуації симптоми загальної інтоксикації, а також ураження ЦНС і внутрішніх органів будуть свідчити про ВП. Допомогу у диференціальній діагностиці могла б надати пункційна біопсія нирки, але при ВП проведення цієї процедури досить небезпечно (можлива кровотеча з аневризматично розширених судин нирки). Остаточне судження про діагноз можливе при динамічному спостереженні за хворим.

Рак підшлункової залози в ряді випадків протікає з вираженими паранеопластичними реакціями у вигляді високої лихоманки, міалгії, схуднення і тромбангіїту. Подібна клінічна картина схожа з дебютом ВП. Необхідно виявити симптоми, характерні для ураження підшлункової залози. Це, перш за все, больовий синдром в проекції підшлункової залози з іррадіацією болі в ліве підребер'я. Гіперферментемія (підвищення активності амілази в крові, інгібітору трипсину і ліпази), а також стеаторея в подібних випадках вказують на захворювання підшлункової залози. Для

доказу пухлинного ураження органу потрібні додаткові дані, які можна отримати при УЗД, КТ та ангіографії.

Формулювання розгорнутого клінічного діагнозу ВП повинна враховувати:

- форму перебігу хвороби;
- основні клінічні синдроми;
- функціональну недостатність органів та систем (при ураженні нирок - ниркової недостатності, при ураженні серця – серцевої недостатності та ін.).

### Лікування

Комплекс лікувальних заходів включає:

- 1) придушення запалення, що розвинулось в результаті відкладення імунних комплексів,
- 2) регуляцію (модулювання) імунної відповіді;
- 3) нормалізацію гемостазу в зв'язку з розвитком гіперкоагуляції;
- 4) спробу видалення з організму імунних комплексів з метою попередження їх відкладення в судинній стінці;
- 5) вплив на окремі різко виражені синдроми.

При лікуванні ВП слід враховувати форму, ступінь активності патологічного процесу, а також переважне ураження тих чи інших органів або систем.

Придушення імунного запалення і модулювання імунної відповіді при гострому перебігу хвороби здійснюють за допомогою комбінованого лікування, що включає застосування глюкокортикоїдів в поєднанні з цитостатиками. При цьому слід пам'ятати, що присутність маркерів вірусної інфекції (вірусного гепатиту В) накладає відбиток на характер проведеного лікування. Лікування ВП проводять в декілька етапів.

**1-й етап.** Індукція ремісії (3-6 міс) передбачає призначення преднізолону (по 1 мг/кг на добу в поєднанні з циклофосфамідом по 2 мг/кг на добу). При інфікуванні вірусом гепатиту В застосовують преднізолон + циклофосфамід + плазмаферез + противірусні препарати. При генералізованому ВП з швидкопрогресуючим ураженням нирок призначають пульс-терапію преднізолоном в дозі 15 мг/кг (три сеанси) в поєднанні з циклофосфамідом, який також можна призначати у вигляді пульс-терапії

(по 0,5 – 2,5 мг/кг) 1 раз в 2-4 тижні (протягом 3 міс). Під час пульс-терапії рекомендована інтенсивна гідратація (до 2 -3 л рідини на добу).

При вірусному гепатиті В для швидкого усунення найбільш небезпечних для життя симптомів ВП спочатку призначають преднізолон (по 1 мг/кг на добу протягом 1 міс). Далі проводять плазмаферез (5 – 7 процедур) для видалення імунних комплексів і призначають протівірусні препарати відабрадін (внутрішньовенно) або інтерферон альфа в дозі 3 млн ОД 3 рази на тиждень. Монотерапія протівірусними препаратами неефективна.

**2-й етап.** Підтримуюче лікування (2-5 років) передбачає призначення преднізолону і циклофосфаміду або преднізолону і азатиоприну. Слід стежити за показниками крові: при тенденції до лейкопенії дозу цитостатика зменшують, а при зниженні числа лейкоцитів до  $3 \times 10^9/\text{л}$  і тромбоцитів до  $100 \times 10^9/\text{л}$  тимчасово припиняють його прийом. Рецидиви ВП без вірусного гепатиту В розвиваються рідко (до 10 % випадків). Причиною 42% смертей служить активність васкуліту (Е.Н. Семенкова).

**3-й етап.** Симптоматичне лікування ВП дуже важливо для запобігання судинних катастроф і тромбозів. Нормалізацію порушень гемостазу здійснюють за допомогою гепарину натрію, а в подальшому – за допомогою антиагрегантів (дипіридамола або клопідогрель).

З метою поліпшення процесів мікроциркуляції періодично призначають судинорозширювальні засоби: всередину – препарати нікотинової кислоти, парентерально – ксантинолу нікотинат в звичайних дозах.

При поліневритичному синдромі застосовують фізіотерапевтичні методи лікування (електрофорез з прокаїном на нижні кінцівки) і вітаміни групи В у звичайних дозах. Слід також використовувати масаж і гідротерапію.

Корекція АГ – первинне завдання лікаря, оскільки АГ найчастіше визначає прогноз захворювання та ускладнює проведення імуносупресивної терапії. Рекомендовано застосування комбінації гіпотензивних препаратів у досить високих дозах із включенням салуретиків. Дози останніх повинні бути високими (фуросемід по 200 мг на добу). Спіронолактон (по 300 – 400 мг на добу) призначають при розвитку вторинного гіперальдостеронізму. Як гіпотензивні препарати використовують, перш за все, інгібітори АПФ, а також  $\beta$ -адреноблокатори або блокатори повільних кальцієвих каналів.



**Профілактика.** Основне значення має попередження лікарської непереносимості у осіб з підвищеною чутливістю до лікарських засобів. Необхідно також враховувати протипоказання до введення чужорідних силоваток і вакцин.

**Прогноз.** Прогноз для життя при розвитку органних змін несприятливий: найбільшу небезпеку становлять перфорація кишечника і розвиток злоякісної АГ. При хронічних формах ВП з невисокою активністю патологічного процесу можливе тривале збереження задовільного самопочуття та обмеження працездатності. При відсутності лікування п'ятирічне виживання становить тільки 5 %, при проведенні імуносупресивної терапії – до 40%.

### **МІКРОСКОПІЧНІ ПОЛІАРТЕРІЇТИ (ПОЛІАНГІЇТИ)**

Мікроскопічний поліартеріїт (мікроскопічний поліангіїт) – це некротизуючий васкуліт, що супроводжується утворенням невеликої кількості імунних депозитів або без них, що вражає переважно дрібні судини. У клінічній картині домінують некротизуючий нефрит і легеневі капілярити.

Мікроскопічним поліартеріїтом (МПА) частіше хворіють чоловіки, ніж жінки (1,3:1). Середній вік хворих – близько 40 років.

**Етіологія і патогенез.** Причини виникнення захворювання не вивчені. Припускають роль деяких вірусів і імуногенетичних факторів.

Основним патогенетичним механізмом ураження нирок і легень при МПА вважають утворення аутоантитіл до різних цитоплазматичних компонентів нейтрофілів (АНЦА). Ці аутоантитіла специфічні щодо ферментів нейтрофілів – серинових протеїнази 3 (цАНЦА мають цитоплазматичне світіння) і мієлопероксидази (пАНЦА мають перинуклеарне світіння). В активній фазі хвороби АНЦА виявляють в 100% випадків. Встановлено також підвищення продукції неоптерина (показник  $\gamma$ -інтерферонзалежної активації моноцитарних фагоцитів) у хворих важким васкулітом, що вказує на участь клітинного імунітету в патогенезі МПА.

Некротизуючий васкуліт при МПА носить поширений характер, вражаючи багато органів та систем. Найбільш виражені зміни відзначають в нирках, легенях та шкірі. У нирках виявляють фокальне сегментарне запалення з некрозом, екстракапілярну проліферацію та відкладення

імунних комплексів і комплементу в клубочках. У легенях відзначають ураження капілярів. Фібриноїдні тромби формуються в капілярах міжальвеолярних перегородок. У запальному клітинному інфільтраті переважають поліморфноядерні лейкоцити, гранульоми відсутні.

### **Клінічна картина**

Початок захворювання зазвичай гострий або підгострий, але у частини хворих протягом декількох місяців триває продромальна фаза.

На початку хвороби хворі зазвичай відзначають міалгії (переважно нижніх кінцівок), артралгії та підвищення температури тіла до субфебрильних цифр. В подальшому гарячка стає фебрильною, носить постійний характер і не зникає при прийомі антибіотиків та НПЗЗ. Болі у великих суглобах відзначають половина хворих. Дещо рідше виникають стійкі артрити з ураженням великих і дрібних суглобів, тому у пацієнтів помилково діагностують ревматоїдний артрит (РА) і проводять відповідне лікування, але без успіху. Маса тіла хворих прогресивно знижується. Вони скаржаться на кашель (часто з кровохарканням, аж до розвитку легеневих кровотеч), наростаючу задишку і болі в грудній клітці. Також відзначають кров'янисті виділення з порожнини носа.

В анамнезі можуть бути відомості про розвиток АГ. Крім того, хворі повідомляють, що в минулому при дослідженні сечі були виявлені зміни.

При **фізикальному обстеженні** на перший план виходить огляд шкірних покривів. У половини хворих виявляють типову ознаку – зміни шкіри у вигляді судинної пурпури. Значно рідше розвиваються еритема, вузлові або бульозні висипання, ливедо, в окремих випадках – великі некрози шкіри та м'яких тканин.

При тривалості захворювання більше 6-8 міс виявляють помірну АГ (в межах 150-160/90-95 мм рт.ст.). При аускультатії легень вислуховують вологі дзвінкі хрипи (ознака фіброзуючого альвеоліту), відзначають збільшення частоти дихання (особливо при розвитку легеневої недостатності за рестриктивним типом).

У деяких хворих (25% випадків) виявляють зазвичай зворотні ураження очей у вигляді кератокон'юнктивіту та епісклериту.

Стійкі артрити великих і дрібних суглобів з обмеженням рухливості реєструють у 12-20 % випадків.

Дані, отримані за допомогою фізикального обстеження, дозволяють запідозрити системність ураження.

### **Перебіг**

**Блискавичний перебіг.** Закінчується протягом декількох тижнів летально внаслідок легеневої кровотечі або гострої ниркової недостатності.

**Підгострий перебіг.** Характерний для хворих з важкими варіантами гломерулонефриту (з нефротичним синдромом або при швидкопрогресуючому захворюванні).

**Безперервно рецидивуючий перебіг.** Рецидиви в терміни від шести місяців до одного року: домінують ознаки неспецифічного запалення (лихоманка, міалгії, артралгії, судинна пурпура, нейропатія), а також загострення гломерулонефриту або альвеолярні кровотечі.

**Латентний перебіг.** Легкий альвеоліт з епізодами кровохаркання, суглобовий синдром, гематуричний варіант гломерулонефриту зі збереженою функцією нирок.

### Діагностика

Для остаточного встановлення діагнозу необхідні дані додаткових методів обстеження.

Лабораторні дослідження:

- клінічний аналіз крові: помірний лейкоцитоз, збільшення ШОЕ і гіпохромна анемія;
- клінічний аналіз сечі: у 80% випадків виявляють помірну протеїнурію та мікрогематурію (у 65-70% хворих);
- біохімічний аналіз крові: диспротеїнемія, гіпоальбумінемія, збільшення концентрації креатиніну;
- гострофазові показники (підвищення СРБ).

Найбільш надійний імунологічний тест в активній фазі хвороби – присутність в сироватці крові АНЦА (цАНЦА і пАНЦА). На відміну від ВП маркери вірусного гепатиту В відсутні. У частині випадків в низькому титрі виявляють ревматоїдний фактор (РФ) і антинуклеарні антитіла.

У 15-20 % випадків розвивається нефротичний синдром. На відміну від класичного перебігу нефротичного синдрому гіперліпідемія відсутня. При швидкопрогресуючому гломерулонефриті розвивається ниркова недостатність (зниження СКФ, збільшення концентрації креатиніну в крові).

При ураженні легенів рентгенологічно виявляють двосторонні, рідше односторонні інфільтрати. Через 1 – 3 роки після початку хвороби розвивається легеневий фіброз з відповідними симптомами. Якщо в клінічній картині домінує кровохаркання, то результатом такого

геморагічного альвеоліту служить легеневий гемосидероз з розвитком рестриктивної дихальної недостатності і легеневої гіпертензії.

При біопсії шкіри і слизової оболонки верхніх дихальних шляхів виявляють поширений некротизуючий васкуліт дрібних судин, в нирках - фокально-сегментарний гломерулонефрит.

Діагностика МПА заснована на виявленні наступних клінічних, імунологічних і морфологічних особливостей.

#### Клінічні особливості:

- геморагічний альвеоліт з кровохарканням і вторинною гіпохромною анемією, рентгенологічно – альвеолярно-інтерстиціальні інфільтрати (двосторонні, можливо - асиметричні);

- гломерулонефрит (часто швидкопрогресуючий) з можливим розвитком олігуричної гострої ниркової недостатності, нефротичного синдрому та пізньої помірної АГ;

- зворотнє ураження слизових оболонок верхніх дихальних шляхів;

- системність ураження (шкіра, суглоби, орган зору, периферична нервова система).

Імунологічні особливості: в активній стадії хвороби – високий титр антитіл до цитоплазми нейтрофілів (цАНЦА і пАНЦА) в крові.

#### Морфологічні особливості:

- поширений некротизуючий васкуліт дрібних судин, що діагностується при біопсії слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, шкіри, тканини легені, нирки;

- фокально-сегментарний некротизуючий гломерулонефрит.

#### **Диференційна діагностика**

МПА слід диференціювати з ВП, синдромом Черджа-Стросса і гранулематозом Вегенера.

На відміну від ВП при МПА відзначають ураження дрібних судин. АГ досить рідкісна, відсутнє інфікування вірусом гепатиту В, значно частіше виявляють АНЦА (при загостренні хвороби – в 100% випадків).

На відміну від гранулематозу Вегенера при МПА відсутні гранульоми з розпадом в верхніх дихальних шляхах.

Для синдрому Черджа-Стросса характерні напади бронхіальної астми (БА), еозинофільні інфільтрати в органах і тканинах, висока еозинофілія в крові і невисока частота виявлення АНЦА (10-15% випадків).

#### **Лікування**

**Індукція ремісії** (3 – 6 міс) передбачає призначення преднізолону і циклофосфаміду або преднізолону і метотрексату. Використовують високі дози преднізолону (по 1 мг/кг на добу) і пульстерапію циклофосфамідом (внутрішньовенно в дозі 1000 мг) кожні 10 – 12 днів, зазвичай – в поєднанні з прийомом всередину цитостатиків. У міру затухання симптомів переходять на прийом всередину преднізолону і циклофосфаміду. Плазмаферез проводять у хворих з нирковою недостатністю при підготовці до гемодіалізу або при легеневій кровотечі.

У період **підтримання ремісії** (2 – 5 років) призначають глюкокортикоїди (преднізолон) і азатиоприн або глюкокортикоїди (преднізолон) і метотрексат.

**Прогноз.** Вкрай несприятливими факторами для прогнозу вважають вік старше 50 років, підвищення концентрації креатиніну в крові більше 500 мкмоль/л, високу протеїнурію і відсутність повноцінного лікування.

### **НЕСПЕЦИФІЧНИЙ АОРТОАРТЕРІТ (ХВОРОБА ТАКАЯСУ)**

Неспецифічний аортоартеріт (НАА) – хронічне гранулематозне запальне ураження великих артерій, переважно аорти та її крупних гілок. НАА – рідкісне захворювання, частота виникнення якого варіює від 1,2 до 6,3 випадку на 1 млн населення за рік. Хворіють НАА переважно жінки (в 15 разів частіше за чоловіків) у віці від 10 до 30 років. Захворювання більш поширене в Азії і Південній Америці, рідше – в Європі і Північній Америці.

**Етіологія і патогенез.** Причини розвитку НАА в даний час остаточно не з'ясовані. Ураження судин має імунокомплексний характер, що підтверджує виявлення в період загострення циркулюючих імунних комплексів (ЦК) та антиаортальних антитіл в крові і стінці аорти. Відзначено, що у хворих частіше, ніж в іншій популяції, виявляють антигени гістосумісності HLA-B5 і HLA-A10, що вказує на генетичну схильність.

Морфологічно існує два типи ураження — гранулематозний (характерний для активної фази хвороби) і склеротичний. В активній фазі хвороби НАА представлений панартерітом з запальною інфільтрацією однадерними і іноді гігантськими клітинами. Виражена проліферація клітин інтими. У міру стихання запалення переважають склеротичні зміни (фіброз, рубцювання медії, дегенерація і розриви еластичної мембрани).

Нерідко на тлі запалення виявляють атеросклеротичні зміни на різних стадіях.

Ураження судин носить сегментарний характер, а саме ураження:

- I тип — дуги аорти та її гілок (8%);
- II тип — грудного та черевного відділу аорти (11%);
- III тип — дуги, грудного і черевного відділу аорти (65%);
- IV тип — легеневої артерії і будь-якого відділу аорти (6%).

### **Клінічна картина**

У зв'язку з множинністю ураження різних судинних ділянок клінічна картина НАА відрізняється вираженою поліморфністю. В залежності від типу ураження вона буде істотно відрізнятися. Схематично клінічні симптоми НАА можна представити у вигляді так званих ішемічних синдромів.

- Церебральні розлади в поєднанні з асиметрією пульсу і АТ на верхніх кінцівках (ураження брахіоцефальних судин).

- АГ (внаслідок ураження черевної частини аорти і ниркових судин).

- Коронарит (ураження аорти та її гілок, зокрема коронарних).

- Недостатність клапана аорти (в поєднанні з ураженням висхідної частини дуги аорти).

- Ураження судин черевної порожнини (іноді в поєднанні з реноваскулярною гіпертензією).

- Артеріїт легневих судин (розвиток легеневої гіпертензії).

- Артралгії і неврологічні розлади.

Переважає того чи іншого клінічного синдрому, а також гострота перебігу хвороби залежать від ураження певного судинного басейну.

У осіб молодого віку (до 20 років) хвороба зазвичай починається гостро і характеризується лихоманкою, астеною, артралгіями і міалгіями. У більш старшому віці серед скарг домінують симптоми, обумовлені ішемією різних органів і систем. Так, хворі можуть скаржитися на головний біль, запаморочення і непритомність, що обумовлено ураженням судин головного мозку. При зміні судин черевної порожнини можливе виникнення скарг на болі в животі, порушення випорожнення і здуття живота. При ураженні церебральних судин виникають симптоми, пов'язані з порушенням зору (минуша сліпота, зниження гостроти зору). Ураження легеневої артерії може викликати болі в грудній клітці, задишку, іноді кровохаркання. При ураженні коронарних артерій хворі можуть пред'являти скарги на напади стискаючих (ангінозних) болів за грудиною.

У частини пацієнтів відзначають прогресуючу втрату маси тіла, найчастіше – в поєднанні з підвищенням температури тіла, яка зазвичай знижується при прийомі НПЗЗ. Подібна неспецифічність скарг, природно, ускладнює діагностичний пошук, у зв'язку з чим велике значення набуває фізикальне та лабораторно-інструментальне обстеження.

При проведенні **фізикального обстеження** слід направити всю увагу на пошук ознак, що свідчать про ураження артеріальних судин різних ділянок. Перш за все, слід уважно дослідити променеві артерії: характерна ознака НАА – відсутність (ослаблення) пульсу з одного боку або асиметрія ураження. Важливо оцінити характер пульсації на сонних і плечових артеріях. Типова асиметрія АТ на руках (різниця - більше 30 мм рт.ст.). Іноді можна визначити АГ на одній (обох) руках. Інший характерний симптом – вислуховування систолічного шуму на великих судинах (сонних та підключичних). Надзвичайно важливо виявлення систолічного шуму зліва або справа від пупка в осіб з підвищеним артеріальним тиском. Ці знахідки свідчать про безсумнівне ураження ниркових артерій. Крім того, виявлення посилення пульсації черевної частини аорти в поєднанні з систолічним шумом, що вислуховується над нею, також вказує на ураження черевної частини аорти.

Істотним вважають виявлення протодіастолічного шуму над ділянкою аортального клапана (в точці Боткіна або в другому міжребер'ї праворуч від грудини), що свідчить про ураження висхідної аорти. У частини хворих можна виявити високу АГ. Розміри серця у них збільшені внаслідок дилатації лівого шлуночка.

У ряді випадків одночасно з вищевказаними симптомами можна виявити ознаки артриту великих суглобів і ураження шкіри (вузлувата еритема, уртикарний або геморагічні висипання).

Таким чином, на існування НАА вказує комплекс ознак: асиметрія і зникнення пульсу, судинні шуми над проекцією крупних судин, АГ у молодих осіб, що пред'являють характерні скарги.

### **Перебіг**

За характером перебігу НАА – прогресуюче захворювання з різними варіантами перебігу (від тих, що повільно розвиваються до гострих форм). В даний час виділяють декілька варіантів перебігу НАА.

**Гострий перебіг** – хвороба починається з лихоманки, суглобового синдрому, збільшення ШОЕ і анемії. Ішемічні ознаки виникають протягом

першого року захворювання і швидко прогресують. Лікування зазвичай малоефективне.

**Підгострий перебіг** – всі ознаки хвороби розвиваються досить повільно. Температура зазвичай невисока, інші лабораторні показники змінені помірно. Ознаки ішемії органів і систем виявляють поступово. Лабораторні ознаки (ШОЕ, анемія і гіпергаммаглобулінемія) виражені помірно.

**Хронічний перебіг** зазвичай відзначають в осіб у віці старше 30 років. У клінічній картині домінують симптоми ураження судин та ішемічні синдроми. Підвищення температури тіла і лабораторні показники змінені незначно.

Причини смерті хворих з НАА – серцева недостатність, церебральні порушення та ІМ.

### Діагностика

Для остаточного підтвердження діагнозу НАА необхідні відомості, отримувані при проведенні лабораторних та інструментальних досліджень, які слід класифікувати наступним чином:

- ознаки ураження артеріальних стовбурів;
- ознаки ураження органів;
- активність патологічного процесу (імунне запалення і неспецифічні ознаки).

Ураження артеріальних стовбурів зазвичай досить чітко визначають при безпосередньому дослідженні, але доплерографія дозволяє більш достовірно судити про цю патологію. МРТ виключає променеве навантаження на пацієнта і дозволяє досить детально візуалізувати ураження артерій. При змінах ниркових, коронарних або артерій головного мозку використовують ангіографію.

Серед симптомів ураження внутрішніх органів найбільше значення мають ознаки, що вказують на патологічні зміни нирок і серця. При ураженні нирок у хворих НАА виявляють протеїнурію (зазвичай не більше 1 г на добу) та мікрогематурію. При прогресуванні ниркового ураження можливе підвищення вмісту креатиніну в крові.

Ураження серця, обумовлене зміною коронарних артерій, визначають на ЕКГ, яка в ряді випадків виявляє великовогнищеві зміни, характерні для ІМ, а також на ЕхоКГ, яка демонструє зниження скорочувальної функції міокарда (сегментарне або тотальне).



Специфічних лабораторних ознак НАА не існує. В активній фазі хвороби відзначають збільшення ШОЕ, підвищення концентрації  $\alpha$ 2-глобулінів і помірну гіпохромну анемію. Істотних змін імунітету виявити не вдається, незважаючи на безсумнівний аутоімунний характер захворювання. Морфологічне дослідження – обов'язковий компонент встановлення діагнозу (діагностичний критерій).

Класифікаційні критерії артеріїту Такаясу  
(Американський коледж ревматології, 1990)

1. Початок хвороби у віці менше 40 років.
2. Кульгавість кінцівок (слабкість і дискомфорт в м'язах кінцівок при русі).
3. Ослаблення пульсу на променевій та одній або обох плечових артеріях.
4. Різниця систолічного артеріального тиску понад 10 мм рт.ст. при його вимірі на правій і лівій плечовій артерії.
5. Систолічний шум, що виявляється при аускультатії над обома підключичними артеріями і червону аортою.
6. Фокальні або сегментарні зміни при ангіографії (звуження просвіту або оклюзія аорти та її гілок в проксимальних відділах верхніх або нижніх кінцівок, не пов'язані з атеросклерозом, фібромускулярною дисплазією та іншими подібними станами).

Виявлення трьох будь-яких критеріїв і більше дозволяє поставити діагноз із чутливістю 90,5% і специфічністю 97,8%.

Найбільш важливі диференційно-діагностичні ознаки НАА – поширеність ураження артерій (частіше кількох судинних ділянок) та клініко-лабораторні ознаки неспецифічного запалення.

**Диференційна діагностика**

Диференційну діагностику проводять з цілим рядом захворювань, що мають подібні з НАА симптоми. Схожість з іншими хворобами призводить до того, що правильний діагноз НАА встановлюють в середньому через 18 місяців після початку захворювання, але в ряді випадків цей період становить кілька років.

ІЕ зазвичай діагностують на початку хвороби при її гострому перебігу. Це пов'язано з високою лихоманкою, суглобовим синдромом і недостатністю клапана аорти, але при подальшому спостереженні

виявляють ураження магістральних судин і відсутність ефекту від масивної антибіотикотерапії.

АГ, яку раніше розцінювали як гіпертонічну хворобу (ГХ) (часто злюкисного перебігу), можна відкинути на підставі виявлення ураження ниркових артерій і черевної аорти, анамнестичних вказівок на епізоди лихоманки, ефективності НПЗЗ і глюкокортикоїдів, а також реєстрації показників запального процесу і, перш за все, збільшення ШОЕ.

Артрити (в тому числі РА) також необхідно диференціювати від НАА. При РА не виявляється ураження артеріальних судин.

Найбільші труднощі виникають при проведенні диференційної діагностики АГ, зумовленої фібромускулярною дисплазією ниркових судин, з АГ при НАА. На відміну від останнього при фібромускулярній дисплазії ниркових судин відсутні загальнозапальні ознаки (лихоманка, зміни гострофазових показників), ураження дуги аорти і її гілок.

### **Лікування**

Завдання лікування НАА:

- вплив на активність імунного запалення;
- боротьба з ішемічними ускладненнями;
- медикаментозна корекція АГ.

При індукції ремісії (3 – 6 міс), коли відзначають високу ступінь активності патологічного процесу, слід призначати преднізолон в дозі 30-40 мг на добу до досягнення клінічного ефекту. Надалі дозу поступово знижують до підтримуючої (по 5 – 10 мг на добу) і при необхідності проводять сеанси плазмаферезу. Якщо ремісія не досягнута, то призначають метотрексат в середній дозі 15 мг на добу. При неефективності поєднаної терапії, як і при протипоказаннях до застосування преднізолону або розвитку побічних ефектів при його використанні, призначають циклофосфамід у дозі 2 мг/кг на добу.

При підгострому перебігу хвороби призначають менші дози препаратів (преднізолон по 20 – 30 мг на добу, підтримуюча доза – 5 – 7,5 мг на добу).

При швидкому розвитку ішемічних розладів (ІМ, тромбози мозкових і периферичних судин) проводять лікування гепарином натрію, антиагрегантами, тромболітичними препаратами (фібринолізин, стрептокіназа, урокіназа, альтеплаза). При затуханні гострих явищ і переході хвороби в хронічний стан проводять лікування антиагрегантами

(дипіридамо́л, АСК, клопідогрел) та судинними препаратами (пентоксифілін).

При високій АГ проводять лікування переважно інгібіторами АПФ (при відсутності двостороннього стенозу ниркових артерій); менш ефективні блокатори повільних кальцієвих каналів і сечогінні препарати.

Підтримуюча терапія (2 – 5 років) передбачає наступні схеми лікування:

- глюкокортикоїди;
- глюкокортикоїди + азатіоприн;
- глюкокортикоїди + метотрексат, ацетилсаліцилова кислота, статини.

Хірургічне лікування рекомендовано при реноваскулярній гіпертензії, виражених ішемічних порушеннях в головному мозку і кінцівках.

**Прогноз.** Перебіг хвороби у більшості випадків тривалий, багаторічний. Гострі форми хвороби частіше реєструють в молодому віці (перебіг зазвичай швидкопрогресуючий). Тривалість життя хворого багато в чому залежить від розвитку ускладнень, а також від активності патологічного процесу і успіху лікування (консервативного та хірургічного). Причини смерті хворих - серцева недостатність, ІМ, порушення мозкового кровообігу.

## ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера (ГВ) — системне захворювання, для якого характерно некротизуюче гранулематозне запалення і некротизуючий васкуліт, що вражає дрібні і середні (капіляри, венули, артеріоли і артерії) судини і призводить до розвитку некротизуючого гломерулонефриту.

ГВ однаково часто реєструють у чоловіків і жінок. Середній вік хворих – 35 – 45 років.

**Етіологія і патогенез.** Причини виникнення хвороби не відомі. Припускають роль вірусної інфекції (цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр). Відзначено зв'язок загострення хвороби з персистенням золотистого стафілокока в порожнині носа.

В основі ГВ лежать різноманітні порушення клітинного і гуморального імунітету. Роль імунних порушень підтверджують виявленням в крові АНЦА, що реагують з ферментами нейтрофілів (особливо з протеиназою 3). Клітинні імунні реакції виражаються у формуванні гранульом у внутрішніх органах і присутності активованих Т-лімфоцитів в запальному інфільтраті нирок і легень. Нейтрофіли —

основні клітини-мішені для АНЦА. Ферменти, що звільняються при дегрануляції нейтрофілів, пошкоджують базальну мембрану клубочків. Формується гломерулонефрит з напівмісяцями.

Морфологічно виявляють деструктивні васкуліти і поліморфно-клітинні гранульоми з багатоядерними клітинами. Ці зміни локалізуються у верхніх дихальних шляхах і легенях. Гранульоми можуть некротизуватися та розпадатися. У нирках виявляють некротизуючий васкуліт дрібних і середніх артерій, а також фібриноїдний некроз з деструкцією гломерулярних капілярів в поєднанні з поліморфно-клітинними інфільтратами, в мезангіумі — відкладення імуноглобулінів і компонентів комплементу.

### Клінічна картина

Клінічна картина хвороби складається з ознак ураження верхніх дихальних шляхів, легенів і нирок. Крім того, зазначають загальні неспецифічні ознаки, рідше – органні ураження.

Прийнято розрізняти локальний, обмежений і генералізований варіанти ГВ. При локальному ГВ патологічні зміни обмежені верхніми дихальними шляхами. Обмежений ГВ, поряд з ураженням верхніх дихальних шляхів, характеризується змінами в легенях. Ураження нирок при обмеженому варіанті не розвивається. Генералізований ГВ протікає з ураженням верхніх дихальних шляхів, легенів і нирок.

Таким чином, для ГВ характерні надзвичайна поліморфність симптомів хвороби, різний темп виникнення клінічних ознак і ускладнень, а також вираженість загальних неспецифічних порушень.

Під час **опитування хворого** слід визначити особливості дебюту захворювання і послідовність розгортання симптомів. Незалежно від варіанту хвороби і особливостей її перебігу, першими симптомами зазвичай служать ознаки ураження верхніх дихальних шляхів. Типові скарги на сухість в носі, утруднення носового дихання і носові кровотечі. Першою ознакою хвороби може бути гнійний отит, що супроводжується лихоманкою, поганим самопочуттям і артралгіями. У 15 – 20 % випадків хвороба дебютує з ураження легень, що маніфестує надсадним кашлем, пропасницею і іноді кровохарканням. Серед загальних ознак слід зазначити лихоманку, при цьому ефект від застосування антибіотиків відсутній.

У частини хворих на початку хвороби можуть виникати артралгії в крупних (рідше в дрібних) суглобах. Можливий розвиток артритів

(частіше — гомілковостопних і колінних суглобів) без виникнення стійкої деформації.

Поширення патологічного процесу на гортань, глотку і трахею маніфестує осиплістю голосу і болями у горлі. Природно, що в подібних ситуаціях виникає підозра, перш за все, на банальне (інфекційне) ураження верхніх дихальних шляхів і легенів, але наполегливе лікування, в тому числі антибіотиками, ефекту не дає. Саме стійкість симптомів і відсутність ефекту від традиційного лікування в поєднанні з лихоманкою дозволяють включити ГВ в коло діагностичного пошуку. Якщо хвороба триває досить довго, то можна визначити характер її перебігу (рецидивуючий або «спокійний» хронічний). У більшості випадків хворим ГВ не ставлять правильний діагноз. Як правило, в анамнезі у них фігурують такі діагнози, як рецидивна пневмонія або інше ураження верхніх дихальних шляхів. Проте нетиповий перебіг передбачуваного банального ураження легень і верхніх дихальних шляхів може свідчити про можливий розвиток ГВ, особливо якщо в анамнезі є вказівки на зміни в сечі (протеїнурія).

При **фізикальному обстеженні** слід прагнути до виявлення симптомів, які є зовнішнім проявом патологічного процесу. Частота тих чи інших знахідок і вираженість симптомів зумовлені варіантом перебігу хвороби, існуванням або відсутністю ремісії і ступенем генералізації процесу (залучення до патологічного процесу різних органів і систем).

Так, у частини хворих можна виявити ураження шкіри у вигляді поліморфної екзантеми, геморагічних і папульозних висипань, що локалізуються на ділянці великих суглобів (колінних, ліктьових), на сідницях і стегнах. При ураженні слизової оболонки носа можливе руйнування хряща і кісткової тканини носової перегородки, що обумовлює деформацію носа («сідлоподібний» ніс). Можливо некротичне ураження мигдаликів.

При ураженні легенів змінюються аускультативні симптоми: виникають сухі і вологі хрипи. При виявленні випоту в плевральній порожнині вислуховують ослаблене дихання, але всі ці зміни досить мізерні в порівнянні з ознаками, які виявляються при рентгенологічному дослідженні.

При ураженні бронхів різного калібру можливий розвиток бронхообструктивного синдрому з відповідними фізичними ознаками, що в ряді випадків трактують як ознаку БА, тим більше що в крові хворих може бути еозинофілія.

До рідких симптомів ГВ слід віднести ураження серця, що виявляється в 15 – 25 % випадків і служить результатом васкуліту і гранулематозу. Може розвиватися міокардит або перикардит. Описані випадки формування недостатності мітрального або аортального клапана внаслідок ураження ендокарда. Також можливий розвиток коронарита, що супроводжується типовими ангінозними нападами аж до розвитку ІМ.

Ураження ШКТ при ГВ виявляють рідко (у 5 – 10 % випадків). Крім суб'єктивних симптомів (біль у животі, анорексія), воно може маніфестувати шлунково-кишковими кровотечами. У гострому періоді хвороби можливе збільшення печінки (наслідок васкуліту).

Незважаючи на досить часте ураження нирок при ГВ (третья класична ознака захворювання), АГ не характерна, але збільшення тривалості життя хворих, пов'язане з успішним лікуванням, обумовлює її розвиток приблизно у 20% з них. Підвищення артеріального тиску зазвичай незначне.

### **Діагностика**

При формуванні плану обстеження особливу увагу слід приділити оториноларингологічному дослідженню. При риноскопії, ларингоскопії і біопсії слизової оболонки носа виявляють патологічні зміни, характерні для ГВ.

При рентгенологічному і томографічних дослідженнях легень виявляють поодинокі або множинні округлі інфільтрати, переважно в середніх і нижніх відділах. У деяких випадках ці зміни можуть зберігатися протягом багатьох місяців, але іноді під впливом імуносупресивної терапії зникають. Можливий розпад інфільтратів з утворенням тонкостінних порожнин з рівнем рідини. При бронхоскопії можна виявити дифузний ерозивний бронхіт із звуженням і рубцевою деформацією бронхів.

При ураженні серця, а також при розвитку АГ на ЕКГ можна виявити ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, а також ішемічні зміни у вигляді депресії сегмента ST.

При ураженні нирок відзначають протеїнурію, що досягає 3 г на добу і більше, і мікрогематурію. Прогресування патологічного процесу в нирках в 50% випадків закінчується розвитком ниркової недостатності (зниження швидкості клубочкової фільтрації, гіперкреатиніємія).

Зміна ряду лабораторних показників відображає активність процесу. Збільшення ШОЕ до 70-80 мм/год у гострій фазі хвороби відзначають у всіх хворих. Менші показники характерні для рецидиву хвороби.

Лейкоцитоз більше  $10 \times 10^9/\text{л}$  досить часто реєструють при високій активності ГВ. У 10 % хворих відзначають еозинофілію, яка іноді досягає 40-60 %. В активній стадії хвороби в половині випадків розвивається гіпохромна анемія. Слід зазначити, що типовим для ГВ вважають гіпертромбоцитоз (більше  $400 \times 10^9/\text{л}$ ), що сприяє порушенню реологічних властивостей крові і схильності до тромбоутворення.

РФ виявляють у переважної більшості хворих, при цьому титр РФ корелює з гостротою перебігу хвороби. Виявлення протиядерних антитіл і LE-клітин не характерно. На противагу вузликовому периартеріїту HBsAg при ГВ не виявляють.

При імунологічному дослідженні у 95 % хворих в гострій фазі захворювання виявляють АНЦА до протеїназ 3. Їх визначення в якості скринінгового тесту дозволяє збільшити частоту діагностики ГВ (особливо на ранній стадії). Специфічність АНЦА для ГВ коливається від 88 до 100 %, а чутливість залежить від активності, поширеності патологічного процесу, форми захворювання і варіює від 28 до 50 % в початковій стадії (ураження тільки верхніх і нижніх дихальних шляхів при відсутності ознак васкуліту) до 92 % у хворих на генералізований васкуліт.

Підвищення титру АНЦА у хворих в стадії ремісії — фактор ризику розвитку загострення. Оскільки ГВ – дуже рідкісне захворювання, цінність визначення АНЦА дуже низька. Отже, проведення цього тесту доцільно тільки при дуже високій ймовірності розвитку ГВ, визначеної на підставі клінічних даних і морфологічного дослідження. Присутність АНЦА в крові хворих на некротизуючі васкуліти на момент зміни режиму лікування (перехід після індукції ремісії циклофосфамідом на підтримуючі дози азатиоприну) асоціюють з високим ризиком розвитку загострень.

При швидкопрогресуючому нефриті рекомендовано виконання біопсії нирки (зазвичай виявляють некротизуючий гломерулит).

Діагностика ГВ — не завжди просте завдання. При існуванні класичної тріади: виразково-некротичного ураження верхніх дихальних шляхів з деформацією спинки носа, типових змін легень і нирок – вона не викликає ускладнень. В дебюті захворювання діагностика досить складна. Ураження нирок зазвичай розвивається в розгорнутому періоді хвороби. Найбільш складна діагностика при атиповому початку захворювання. При розвитку в дебюті отиту, ураження очей, артриту і шкірних змін (в тому числі геморагічних) обов'язковий огляд хворого оториноларингологом. Це дозволяє уточнити стан верхніх дихальних шляхів і придаткових пазух

носа. З моменту виникнення перших симптомів хвороби до встановлення точного діагнозу іноді проходить великий проміжок часу, коли хворих розцінюють як таких, що страждають банальним ураженням верхніх дихальних шляхів, пневмонією, БА, гломерулонефритом або артритом. Аналіз всієї клінічної картини в сукупності і диференційна діагностика з синдромально подібними захворюваннями дозволяють поставити правильний діагноз.

#### Діагностичні критерії Американської асоціації ревматологів (1990):

- запалення слизової оболонки носа і порожнини рота (виразки в ротовій порожнині, гнійні або кров'яні виділення з носа);
- зміни при рентгенологічному дослідженні легенів (вузлики, інфільтрати, порожнини);
- зміни сечі (мікрогематурія більше п'яти еритроцитів в полі зору або скупчення еритроцитів в осаді сечі);
- гранулематозне запалення в стінці артерії або периваскулярном просторі при біопсії.

Для встановлення діагнозу необхідно виявлення двох критеріїв (чутливість – 88 %, специфічність – 92 %).

ГВ зазвичай доводиться диференціювати від захворювань легенів (стафілококова пневмонія, абсцес легені, туберкульоз, пухлина легенів), а при генералізованій формі хвороби з високою активністю патологічного процесу – від сепсису. Нарешті, при геморагічних ураженнях шкіри проводять диференційну діагностику з геморагічним васкулітом, а при ураженні нирок – з гломерулонефритом (зазвичай швидко прогресуючим з розвитком ниркової недостатності).

### **Перебіг**

Виділяють різні варіанти перебігу хвороби.

Для **гострого** ГВ характерні короткий період початкових проявів хвороби (не більше 1-2 міс), а також бурхливе прогресування патологічного процесу з утворенням множинних інфільтратів в легенях і прогресуючим розвитком дихальної і ниркової недостатності. При відсутності повноцінного лікування хворі вмирають через 5-6 міс з моменту початку захворювання.

**Рецидивуючий** перебіг реєструють у більшості хворих. Він характеризується більш тривалим початковим етапом хвороби (до року і більше) і виявленням в легенях окремих (НЕ множинних) інфільтратів; ураження нирок розвивається повільно. При повноцінному лікуванні та



відсутності ускладнень хворі живуть 7-10 років. Для цієї групи хворих характерні рецидиви, що виникають при зниженні дози лікарських засобів (імуносупресорів), при неспецифічному інфекційному ураженні, травмі і т.д.

**Хронічний** перебіг реєструють рідко. Він характеризується відсутністю рецидивів протягом багатьох років і властивий, як правило, локальним варіантам ГВ.

**Лікування.** Терапію проводять глюкокортикостероїдами та цитостатиками. Використовують комбінацію преднізолону та циклофосфаміду. В активній фазі хвороби (індукція ремісії – 3 – 6 міс) призначають прийом всередину преднізолону в дозі 1 мг/кг на добу в поєднанні з циклофосфамідом (всередину по 2 мг/кг на добу тривалістю не менше одного року). Можливе застосування циклофосфаміду в режимі пульстерапії (по 0,7 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхні тіла щомісяця протягом року на тлі одночасного прийому преднізолону). Інша схема – застосування глюкокортикоїдів в поєднанні з метотрексатом.

Надалі (при безсумнівному позитивному ефекті проводять підтримуючу терапію протягом 2 – 5 років): циклофосфамід замінюють азатиоприном або продовжують застосування метотрексату.

Екстракорпоральні методи (гемосорбція, плазмаферез) застосовують при гострих формах ГВ, які погано піддаються лікуванню імунодепресантами. Плазмаферез рекомендований при прогресуючому ураженні нирок і непереносимості цитостатиків.

При лікуванні циклофосфамідом слід мати на увазі можливість розвитку ускладнень: цитопенії, інфекційних захворювань, геморагічного циститу та шлунково-кишкових розладів.

**Прогноз.** При відсутності лікування хворі на ГВ вмирають в терміни від 5 міс до 2 років. Застосування преднізолону і цитостатиків дозволило досягти п'ятирічної виживаності у понад 75 % хворих. Прогноз хвороби та виживання пацієнтів залежать від своєчасного початку лікування, застосування цитостатичних засобів, тривалості лікування не менше п'яти років, переносимості препаратів та виниклих ускладнень.

## **ГЕМОРАГІЧНИЙ ВАСКУЛІТ (ХВОРОБА ШЕНЛЕЙНА – ГЕНОХА)**

Геморагічний васкуліт – це системний аутоімунний васкуліт, який характеризується ураженням дрібних судин: капілярів, венул і артеріол, в

основі якого лежить відкладення імунних комплексів, що містять IgA, в стінці судини, що призводить до запальних змін і подальшого підвищення проникності судин. Запалення стінок останніх супроводжуються утворенням мікротромбів, периваскулярними набряками і розвитком дистрофічних змін в оточуючих тканинах, причому в виражених випадках в них можуть утворюватися осередки некрозу. Типове ураження шкіри, кишечника і клубочків нирок. Нерідко відзначають поєднання цих порушень з артритом або артралгіями.

Захворювання частіше розвивається у дітей і осіб молодого віку (40% хворих – особи у віці менше 20 років) після стрептококової ангіни, загострення хронічного тонзиліту, фарингіту, введення вакцин і сироваток, при лікарської непереносимості та переохолодженні. Пік захворюваності припадає на весну.

**Етіологія і патогенез.** Провокуючими факторами розвитку захворювання є мікроорганізми (найчастіше  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А), мікоплазми, респіраторні віруси, прийом деяких ліків і вакцинація.

Імунне запалення обумовлене відкладенням імунних комплексів, до складу яких входить IgA, С3-компонент комплементу і пропердин, в стінках дрібних судин, що призводить до активації системи комплементу і внутрішньосудинного згортання. Це, в свою чергу, обумовлює порушення мікроциркуляції. Підвищення проникності стінки судин призводить до виникнення геморагічного синдрому.

### **Клінічна картина**

У клінічній картині виділяють наступні синдроми:

–шкірний геморагічний синдром (у 70% випадків – перша ознака захворювання);

–ураження суглобів (у 70% пацієнтів – артралгії, артрит);

–нирковий синдром (у 50% пацієнтів), представлений імунокомплексним гломерулонефритом найчастіше геморагічного типу; рідше реєструють високу протеїнурію і АГ, у подальшому може формуватися ХХН з подальшим розвитком ниркової недостатності (у 10% виникає гостра ниркова недостатність);

–абдомінальний синдром (у 20 % випадків), обумовлений геморагіями в очеревину і порушенням мікроциркуляції в судинах черевної порожнини.

Розрізняють блискавичну, гостру, хронічну (затяжну), а також рецидивуючу форму перебігу з тривалими ремісіями.

Основна ознака захворювання – геморагічний синдром різного ступеня вираженості, а також залучення до патологічного процесу суглобів, судин черевної порожнини і нирок, при цьому виявлення двох останніх синдромів не вважають обов'язковим.

При **опитуванні** хворого вдається з'ясувати, що після впливу ряду зазначених факторів у хворого підвищується температура тіла (від субфебрильних до фебрильних цифр) і утворюються еритематозні (іноді - сверблячі) папули на розгинальних поверхнях передпліч, стопах, гомілкках, сідницях і на ділянці уражених суглобів. В процесі зворотного розвитку висипання проходять всі стадії крововиливу. Пігментація іноді зберігається протягом тривалого часу. Висип дрібноплямистий, симетричний. Плями відчутні на дотик, тому шкірний синдром називають пурпурою, що пальпується. При натисканні пляма не зникає, а через 2 – 3 доби висип повністю проходить.

Ураження суглобів представлене болями і припухлістю. Переважно вражаються великі суглоби. Болі можуть бути різними – від короткочасних ниючих до гострих, що знерухомлюють хворого. Артрит розвивається в результаті періартикулярного процесу і нерідко супроводжується крововиливами в навколосуглобові тканини або порожнину суглоба. Тривалість існування суглобового синдрому рідко перевищує 1 – 2 тижні. Характерний хвилеподібний перебіг ураження суглобів. Деформації практично не розвиваються.

При розвитку абдомінального синдрому хворі скаржаться на болі, що нагадують кишкову кольку. Вони зазвичай локалізуються навколо пупка, але нерідко виникають і в інших відділах черевної порожнини, симулюючи апендицит, холецистит або панкреатит. Одночасно з болями в животі можуть виникати блювота кров'ю і рідке випорожнення з прожилками крові. При залученні в патологічний процес нирок можлива зміна кольору сечі (макрогематурія).

Дані **фізикального обстеження** бувають дуже різними, що залежить від гостроти патологічного процесу і тривалості захворювання. На висоті розвитку геморагічного васкуліту виникають геморагічні висипання і артрит великих суглобів (частіше гомілковостопних). При абдомінальному синдромі крім болю виявляють різку болючість живота і симптоми подразнення очеревини. Абдомінальний синдром, обумовлений крововиливами в очеревину, переважно представлений картиною гострого

живота, що визначає тактику спільного спостереження хворих терапевтом і хірургом.

Ураження нирок частіше розвивається у дорослих, ніж у дітей, причому його тяжкість не корелює з виразністю геморагічного синдрому і ураженням суглобів. Нирковий синдром зазвичай розвивається протягом першого місяця хвороби на тлі розгорнутої картини шкірного геморагічного синдрому. Рідше він приєднується під час одного з рецидивів хвороби. Лише зрідка захворювання починається як гострий гломерулонефрит з подальшим приєднанням пурпури, артралгій і болю в животі.

### **Діагностика**

У діагностиці виняткове значення має дослідження системи гемостазу. Час кровотечі, АЧТЧ, протромбіновий час і кількість тромбоцитів відповідають нормі. Показники коагуляційного гемостазу також не змінені, але у важких випадках хвороби може розвинутися вторинний ДВЗ-синдром, для якого характерна пролонгована гіперкоагуляція з гіперфібринемією. На відміну від первинного ДВЗ-синдрому при геморагічному васкуліті не розвивається друга фаза гіпокоагуляції, що супроводжується зниженням концентрації фібриногену і тромбоцитопенією.

При гострому перебігу хвороби відзначають лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, підвищення вмісту  $\alpha_2$ -глобулінів, фібриногену. У ряді випадків у крові підвищена концентрація ЦК, що підтверджує імунний характер патологічного процесу. У половини хворих виявляють підвищення вмісту IgA в крові.

У разі ураження нирок при дослідженні сечі виявляють помірну протеїнурію, а також досить виражену гематурію.

Діагностика нескладна при виявленні класичних ознак – ураження шкіри, суглобів, абдоміналгій й ураження нирок. Важче поставити діагноз при переважанні в клінічній картині абдомінального або ниркового синдрому, або коли шкірний геморагічний синдром ще не виражений.

У встановленні діагнозу геморагічного васкуліту велику роль відіграє біопсія шкіри. Для її проведення беруть ділянку змін шкіри зі свіжими геморагічними висипаннями. Зміни локалізуються в сосочковому шарі дерми і виражаються в мікроваскулітах дрібних судин з інфільтрацією мононуклеарними клітинами (лімфоцити, плазмоцити, макрофаги). Діагноз підтверджують виявленням в судинах імунних комплексів, що містять IgA.

При вираженому нирковому синдромі і визначенні показань до активного лікування (глюкокортикоїди, цитостатичні препарати) іноді доводиться вдаватися до біопсії пункції нирки. При геморагічному васкуліті протипоказань до неї немає. Імуногістологічне ультраструктурне дослідження тканини нирки виявляє інтенсивне відкладення IgA і С3-фракції комплекменту в мезангіумі і вздовж базальної мембрани клубочків.

Діагностичні критерії Американського коледжу ревматології (1990):

- пальпована пурпура (злегка піднімаються геморагічні шкірні зміни, не пов'язані з тромбоцитопенією);
- вік початку хвороби менше 20 років;
- дифузні болі в животі, що посилюються після прийому їжі, або ішемія кишечника (можливо кишкова кровотеча);
- гістологічні зміни при біопсії, що виражаються гранулоцитарною інфільтрацією стінок артеріол і венул.

Виявлення у хворого двох критеріїв і більше дозволяє поставити діагноз із чутливістю 87,1% і специфічністю 87,7%.

### **Лікування**

У 75% випадків відбувається одужання, і більшість пацієнтів не потребують медикаментозного лікування.

Всіх хворих на геморагічний васкуліт у фазі загострення слід госпіталізувати. Їм слід уникати переохолодження і тривалого навантаження на ноги (стояння, ходьба), яка може посилювати геморагічні висипання. Необхідно виключити введення вакцин і сироваток.

При ураженні шкіри і суглобовому синдромі призначають аскорбінову кислоту, рутин і антигістамінні препарати. При наполегливих рецидивах призначають НПЗЗ (індометацин по 150 – 200 мг/добу протягом місяця з подальшим переходом на підтримуючу дозу 50-75 мг/добу). Одночасно призначають препарати 4-амінохінолінового ряду – хлорохін або гідроксихлорохін (по 0,25 – 0,5 г/добу протягом 5 – 6 міс).

При абдомінальному синдромі призначають гепаринотерапію. З початку препарат вводять внутрішньовенно крапельно або під шкіру живота в добовій дозі 300 – 400 ОД/кг кожні 6 год. В процесі лікування необхідний контроль за гіпокоагуляційним ефектом за допомогою аутокоагуляційного тесту. При відсутності ефекту дозу гепарину натрію збільшують до 800 ОД/кг. Також внутрішньовенно струменево вводять свіжозаморожену плазму в дозі 300 – 400 мл протягом 3 – 4 днів. З метою

поліпшення реологічних властивостей крові призначають дипіридабол і пентоксифілін.

Лікування гломерулонефриту визначається його клінічним варіантом і перебігом. При латентному гломерулонефриті з помірною протеїнурією та гематурією призначають гідроксихлорохін протягом не менше 6 міс. При масивній гематурії, що поєднується з пурпурою і суглобовим синдромом, ефективний індометацин і антиагреганти (дипіридабол по 250 – 300 мг/добу з подальшим зниженням дози до 50 – 50 мг/добу протягом кількох місяців).

При нефротичному або змішаному варіанті гломерулонефриту застосовують комплексне лікування імунодепресантами в поєднанні з антикоагулянтами (гепарин натрію) і антиагрегантами (дипіридабол). Застосовують преднізолон (по 30 мг на добу) або преднізолон + цитостатики (циклофосфан, який призначається в дозі 4 мг/кг на добу з подальшим зниженням до 1 – 2 мг/кг на добу протягом 3 – 6 міс – індукція ремісії). Потім переходять на підтримуючу терапію (2 – 5 років) преднізолоном (по 5 – 15 мг на добу) і азатиоприном.

**Прогноз.** Незважаючи на досить часте рецидивування захворювання (в 40 % випадків), в цілому прогноз сприятливий: п'ятирічне виживання становить 95 %.

Протягом перших двох років повне одужання реєструють у 93,9 % дітей і 89,2 % дорослих. Основний фактор, що визначає несприятливий прогноз – персистуюче ураження нирок.

При шкірній і шкірно-суглобовій формі хвороби прогноз цілком сприятливий. При абдомінальному синдромі він набагато серйозніше: інвагінація кишечника у 13 % випадків (у оперованих хворих) закінчується смертю. При перфорації кишечника вмирають більше половини пацієнтів. У більшості хворих з нирковим синдромом прогноз поганий: десятирічна виживаність пацієнтів з ураженням нирок становить всього 51 %, причому незмінена функція нирок відзначена лише у 37 %, а в решті випадків розвивається ХНН. Прогноз значно гірше у осіб старшої вікової групи, а також хворих на нефротичну, гіпертонічну або змішану форму гломерулонефриту.

## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Вкажіть найчастішу ознаку моноорганного варіанту вузликового поліартеріїту:

- A.** Ураження нирок.
- B.** Поліневрит.
- C.** Абдомінальний синдром.
- D.** \*Ураження шкіри.
- E.** Коронарит.

**2.** Вкажіть найбільш характерне для вузликового поліартеріїту ураження нервової системи:

- A.** \*Полінейропатія чи периферичні численні мононеврити.
- B.** Психози.
- C.** Менінгіти.
- D.** Інфаркти мозку.
- E.** Геморагічний інсульт.

**3.** При синдромі Черджа-Стросса середньої важкості перебігу препаратом вибору є препарат:

- A.** \*Преднізолон.
- B.** Метотрексат.
- C.** Циклофосфамід.
- D.** Мелоксикам.
- E.** Всі перераховані.

**4.** Хворим на вузликовий поліартеріїт при виявленні маркерів реплікації HBV протипоказаним є препарат:

- A.** Преднізолон.
- B.** Плазмаферез.
- C.** Відарабін.
- D.** \*Циклофосфамід.
- E.** Інтерферон.

**5.** При важкому перебігу некротичного васкуліту для індукційної терапії циклофосфамід призначають в добовій дозі:

- A.** 10 мг/кг на добу.
- B.** 15 мг/кг на добу.
- C.** 60 мг на добу.
- D.** 30 мг на добу.
- E.** \*2 мг/кг на добу.

**6.** При неспецифічному аортоартеріїті I типу спостерігаються зміни з боку:

- A.** Гілки легеневої артерії.
- B.** \*Дуги аорти та її гілок.

- С. Нисхідної частини аорти.
  - Д. Стегнової артерії.
  - Е. Гілки легеневої артерії, стегнової артерії.
7. Вкажіть основний симптом, що є характерним для звуження нисхідного грудного відділу аорти при хворобі Такаюсу:
- А. Відсутність пульсу на верхніх кінцівках.
  - В. Відсутність пульсу на нижніх кінцівках.
  - С. Великий пульсовий тиск.
  - Д. \*Різний рівень систолічного АТ в верхній і нижній половині тіла.
  - Е. Пульсуюча "пухлина".
8. Вкажіть ознаку, яка найчастіше зустрічається при геморагічному васкуліті:
- А. Лихоманка.
  - В. \*Пурпура.
  - С. Артрит, артралгії.
  - Д. Ураження нирок.
  - Е. Ураження легень.
9. Які рентгенологічні ознаки ураження легень характерні для гранулематозу Вегенера:
- А. \*Інфільтрація, порожнини, "вузлики".
  - В. Фіброз.
  - С. Плеврит.
  - Д. Пневмосклероз.
  - Е. Немає змін.
10. В дебюті гранулематозу Вегенера в типових випадках спостерігаються зміни з боку:
- А. \*Верхніх дихальних шляхів.
  - В. Суглобів.
  - С. Очей.
  - Д. Легень.
  - Е. Нирок.

### **КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ**

1. Системні васкуліти. Визначення. Класифікація.
2. Вузликівий поліартеріїт. Етіологія, патогенез.
3. Клінічна картина, діагностичні критерії вузликового поліартеріїту.



4. Варіанти перебігу вузликового поліартеріїту.
5. Лікувальна тактика при вузликовому поліартеріїті.
6. Мікроскопічний поліартеріїт. Етіологія, патогенез.
7. Клінічна картина мікроскопічного поліартеріїту.
8. Варіанти перебігу мікроскопічного поліартеріїту.
9. Лікувальна тактика при мікроскопічному поліартеріїті.
10. Неспецифічний аортоартеріїт. Етіологія, патогенез.
11. Клінічна картина неспецифічного аортоартеріїту.
12. Класифікаційні критерії артеріїту Такаясу.
13. Варіанти перебігу артеріїту Такаясу.
14. Лікувальна тактика при артеріїті Такаясу.
15. Гранулематоз Вегенера. Етіологія. Патогенез.
16. Клінічна картина, діагностична тактика при гранулематозі Вегенера.
17. Лікувальні заходи при гранулематозі Вегенера.
18. Геморагічний васкуліт. Етіологія. Патогенез.
19. Клінічна картина, діагностичні критерії геморагічного васкуліту.
20. Лікувальна тактика при геморагічному васкуліті.

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

- АГ – артеріальна гіпертензія  
 АНЦА – антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла  
 АСК – ацетилсаліцилова кислота  
 АТ – артеріальний тиск  
 АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час  
 ВП – вузликовий поліартеріїт  
 ГВ – гранулематоз Вегенера  
 ЕКГ - електрокардіографія  
 ІЕ – інфекційний ендокардит  
 ІМ – інфаркт міокарду  
 КТ – комп'ютерна томографія  
 МПА – мікроскопічний поліартеріїт  
 МРТ – магнітно-резонансна томографія  
 НАА – неспецифічний аортоартеріїт  
 НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби  
 РА – ревматоїдний артрит

РФ – ревматоїдний фактор  
СВ – системні васкуліти  
СРБ – С-реактивний білок  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ХНН – хронічна ниркова недостатність  
ХХН – хронічна хвороба нирок  
ЦК – циркулюючі імунні комплекси  
ЦНС – центральна нервова система  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт  
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації  
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ревматология: учеб. пособие / под ред. А.А. Усановой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 408 с.
2. Наказ від 12.10.2006 р. № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»
3. Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. — Москва: Гэотар-Медиа, 2011. — 740 с.
4. Современная классификация системных васкулитов / Н.И. Артишевская, Т.Г. Головкин, Д.В. Протасевич и др. УО «Белорусский государственный медицинский университет», // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию УЗ «10-я многопрофильная клиническая больница». — г. Минск, 2015. С. 185-188.
5. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis / R.J. Falk, W.L. Gross, L. Guillevin et al. American College of Rheumatology; American Society of Nephrology; European League Against Rheumatism. (2011) // Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 63(4): P. 863–864.
6. EULAR points to consider in development of classifications and diagnostic criteria in systemic vasculitis / N. Basu, R. Watts, J. Bajema et al. // Ann. Rheum. Dis. — 2010 — Vol. 69 (10). — P. 1744 – 1750.
7. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides / J.C. Jennette, R.J. Falk., P.A. Bacon et al. // Arthritis Rheum. — 2013. — Vol. 65. — P. 1–11.
8. Myeloperoxidase-antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (MPO-ANCA) and Proteinase 3-ANCA without Immunofluorescent ANCA Found by

Routine Clinical Testing / D.A. Rao, K. Wei., J.F. Merola et al. // *J. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 42(5). – P. 847 – 852.

9. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series / A.P. Diamantopoulos, G. Haugeberg, H. Hetland et al. // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2014. – Vol. 66(1). – P. 113 – 119.

10. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study / F. Muratore, T.A. Kermani, C.S. Crowson et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2015. – Vol. 54(3). – P. 463–470.

11. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCAassociated vasculitis / E. Ntatsaki, D. Carruthers, K. Chakravarty et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014. – Vol. 53(12). – P. 2306 – 2309.

## АНКІЛОЗУЮЧИЙ СПОНДИЛІТ

Анкилозуючий спондиліт (АС) або хвороба Бехтерева – хронічне системне запалення сугавів, переважно хребта, з обмеженням його рухливості за рахунок анкилозування апофізальних суглобів, формування синдесмофітів і кальцифікації спінальних зв'язок (Насонова В.А., 1986).

У багатьох хворих зустрічаються поєднання ентезісами, периферичних артритів, увеїтів, міокардитів, аортитів, ураження нирок та інших внутрішніх органів. При анкілозуючому спонділіті відбувається анкилозування міжхребцевих суглобів, формування кіфоза, розвиток тугоподвижності, а при тяжкому перебігу захворювання - повна втрата рухливості хребта. Анкілозуючий спонділіт - класичний приклад серонегативної спонділоартропатії.

Анкилозуючий спондиліт за поширеністю і втратою працездатності серед ревматичних хвороб займає одне з провідних місць. За даними Насонової Є.Л., поширеність анкилозуючого спондиліта залежить від частоти експресії HLA-B27 і становить серед дорослого населення від 0,15 до 1,4%.

Як стверджують деякі автори, серед ревматичних хвороб анкілозуючий спонділіт і артроз мають тенденцію до зростання. Поширеність його складає близько 0,2%, хоча можливо, ця цифра є заниженою, оскільки захворювання часто залишається нерозпізнаним. Виникає анкілозуючий спондиліт найчастіше в підлітковому і юнацькому віці, причому у чоловіків він зустрічається приблизно в 3 рази частіше і супроводжується важчим ураженням хребта. Алель HLA - B27 виявляють приблизно у 90% хворих. Простежується спадкова схильність до захворювання.

Внаслідок високої інвалідизації хворих, прогресуючим ураженням хребта і суглобів від 34% до 81% пацієнтів анкилозуючим спонділітом є повністю або частково непрацездатними особами. У зв'язку з цим, рання діагностика хворих АС, своєчасне лікування, профілактика ускладнень є актуальними..

Встановлено, що анкілозуючий спондиліт розвивається у віці 15-40 років, частіше впродовж третього десятиліття життя, хоча нерідко виникає і у дітей. В цілому чоловіки захворюють приблизно в 2,4 рази частіше, ніж жінки. Відомо також, що легкі варіанти перебігу захворювання

зустрічаються однаково часто у чоловіків і жінок, а важкі частіше у чоловіків (приблизно у співвідношенні 1:10).

#### Чинники ризику

До основних чинників, що призводять до розвитку анкилозуючого спонділіту відносяться :

- спадкова схильність (антиген HLA B27);
- молодий вік;
- чоловіча стать.

### **Патогенез**

Незважаючи на багаторічне вивчення хвороби, його етіологія і патогенез до сьогоднішнього часу залишаються неясними. Досі не встановлено, які структури в хребті і суглобах вражаються в першу чергу і які процеси призводять до анкілозування хребетного стовпа.

Відомо, що схильність до розвитку анкілозування спонділіту пов'язана з наявністю антигена головного комплексу гистосумісності HLA - B27, розташованого на короткому плечі бр хромосоми. HLA - B27 виявляється не менше чим у 90% хворих, але його патогенетична роль не розшифрована. Антиген HLA - B27 не є єдиною причиною розвитку АС. Особливе значення мають середовищні, а можливо, і інші генетичні чинники. Так, у HLA - B27- негативних індивідуумів генетична схильність до псоріазу і хронічних запальних захворювань кишечника може сприяти розвитку АС; ця схильність пов'язана з HLA - BW16- антигеном.

Патоморфологічною основою АС є запальна ентезопатія (поразка місць прикріплення до кісток сухожилів, зв'язок, фіброзної частини міжхребцевих дисків, капсул суглобів), запалення кісткової тканини (остеїт), а також синовіт.

Вражаються переважно малорухомі суглоби: крижово-клубові, дуговідросчаті, реберно-хребцеві, грудинно-ключичні, манубріо-стернальні, а також великі суглоби кінцівок. Більш ніж у половині хворих до процесу залучаються периферичні суглоби, у тому числі так звані кореневі суглоби - тазостегнові і плечові. В результаті хронічного запалення малорухомих суглобів виникає хондроїдна метаплазія, подальша осифікація і анкілоз.

Синдесмофіти (міжхребцеві дужки) виникають внаслідок перенесення кальцію з кісток хребта у зв'язки і фіброзне кільце. В результаті виникає

окостініння фіброзного кільця міжхребцевих дисків і зв'язкового апарату, хребет набуває форми, що нагадує "бамбукову тростину".

### **Класифікація**

Згідно класифікації за МКБ- 10 (Женева, 1995) анкілозуючий спондиліт має наступні коди:

M08.1 Юнацький анкілозуючий спонділіт;

M45 Анкілозуючий спонділіт;

M48.I Анкілозуючий гіперостоз Форестье.

Класифікація анкілозуючого спондилоартриту

(В. И. Чепой, 1978)

Форми хвороби :

1. Центральна форма - поразка тільки хребта.
2. Ризомелічна форма - ураження хребта і кореневих суглобів (плечових і тазостегнових).
3. Периферична форма - ураження хребта і периферичних суглобів (колінних, гомілковостопних та ін.).
4. Скандинавська форма - поразка дрібних суглобів кистей, як при ревматоїдному артриті, і хребта.
5. Вісцелярна форма - наявність однієї з перелічених вище форм і ураження вісцелярних органів (серця, аорти, нирок).

Перебіг:

1. Що повільно прогресує.
2. Що повільно прогресує з періодами загострення.
3. Швидко прогресуюче (за короткий час приводить до повного анкілозу).

Стадії:

I. Початкова, або рання. Невелике обмеження рухливості в поперековому відділі хребта або уражених суглобах внаслідок больового синдрому. Рентгенологічні зміни можуть бути відсутніми або можуть визначатися нечіткості, або нерівності поверхонь крижово-клубових суглобів, вогнища субхондрального остеосклерозу і остеопорозу, розширення або звуження суглобових щілин.

II. Стадія помірних ушкоджень. Помірне обмеження руху в хребті або в периферичних суглобах в наслідок розвитку запалення, контрактур. Виявляється звуження крижово-клубових суглобових щілин або часткове анкілозування вказаних суглобів, звуження міжхребцевих суглобових щілин або ознаки анкілозу істинних суглобів хребта.

III. Пізня стадія. Значне обмеження рухів в хребті або великих суглобах внаслідок розвитку їх анкілозу. Кістковий анкілоз крижово-клубових суглобів, міжхребцевих і реброво-хребцевих суглобів з наявністю осифікації зв'язкового апарату.

#### Ступіні активності :

I ступінь - мінімальна. Болі в хребті і суглобах кінцівок переважно при русі, невелика скутість в хребті вранці; ШОЕ до 20 мм/ч, СРБ - слабопозитивна реакція (+).

II ступінь - помірна. Постійні болі в хребті і суглобах при їх враженні, помірна скутість вранці; ШОЕ 20-40 мм/ч, СРБ - позитивна реакція (++)

III ступінь - виражена. Сильні болі в хребті і суглобах постійного характеру. При поразці периферичних суглобів може бути субфебрильна температура тіла, ексудативні зміни в суглобах; ШОЕ 40-50 мм/ч, СРБ - різко позитивна реакція (+++), фібриноген більше 65 г/л.

#### Ступінь функціональної недостатності :

I - зміна фізіологічних вигинів хребта, обмеження рухливості хребта і суглобів.

II - значне обмеження рухливості хребта і суглобів, хворий вимушений змінювати професію.

III - анкілоз усіх відділів хребта і тазостегнового суглоба, що викликає повну втрату працездатності.

У 1990 році ученими була запропонована наступна класифікація анкілозуючого спондиліту : Робоча класифікація анкілозуючого спондилоартриту.

#### 1. Клініко-морфологічна:

- ураження опорно-рухового апарату: сакроїлеїт, спонділоартрит, моно-, оліго-, поліартрит, ентезопатії, бурсити;

- системні прояви: ірит, іридоцикліт, аортит, недостатність клапанів аорти, міокардит, міокардіосклероз з порушенням ритму і провідності, перикардит, амілоїдоз та ін.

#### 2. Імуногенетична: - HLA B27+ - HLA B 27-

3.Рентгенологічна: - сакроїлеїт: односторонній, двосторонній, стадія I, II, III, IV (по Дейлу) – спонділоартрит: синдесмофіти, міжхребцевих суглобів

-артрити - стадія I, II, III, IV (по Штейнброкеру)

4. Функціональна можливість

I - працездатність збережена

II - працездатність обмежена

III – втрачена можливість до самообслуговування

У 2006 році Е.Л.Насоновим виділені наступні форми анкілозуючого спонділіта:

- ідіопатичний анкілозуючий спонділіт (в тому числі ювенільний ідіопатичний анкілозуючий спонділіт),
- анкілозуючий спонділіт як одне з проявів спонділоартритів (псоріатичного артрити, реактивного артрити),
- анкілозуючий спонділіт, асоційований з неспецифічним виразковим колітом і хворобою Крона.

### **Клініка**

У клініці анкілозуючого спонділіту самі ранні симптоми захворювання обумовлені ураженням крижово-клубових суглобів і поперекового відділу хребта. Найчастіше на перший план виступає больовий синдром. На початку виникає тупий, поступово наростаючий біль в попереку, крижах, сідницях і по задній поверхні верхньої частини стегна; іноді біль не має чіткої локалізації. Важливий симптом - ранкова скутість в спині тривалістю більше години. На відміну від скутості при механічному пошкодженні хребта, вона підсилюється в спокої і зменшується при русі. Хворі можуть скаржитися, що прокидаються по ночах від болю і скутості в спині, через які їм доводиться встати з ліжка, потягнутися і походити.

У ряді випадків першими проявами захворювання бувають артрит великих суглобів ніг, тендовагініти і ентозопатії ахіллового сухожилля і надостих зв'язок. Якщо ці симптоми не пов'язані з механічним пошкодженням суглобів і з'являються у молодих чоловіків, обов'язково виключають анкілозуючий спонділіт. Зрідка відзначається артрит скронево-нижньощелепного і грудинно-ключичного суглобів.

Найчастіше з позасуглобових проявів – іридоцикліт. Він виникає приблизно у чверті хворих АС, причому зазвичай у носіїв HLA-B27.



Поширеність антигену HLA-B27 серед хворих увеїтом становить близько 50%, при цьому близько половини хворих – носіїв цього антигену страждають також АС або реактивним артритом. Іридоцикліт зазвичай починається гостро, з неприємних відчуттів в оці або головного болю, слідом за якими з'являються сильний біль в оці, гіперемія, світлобоязнь, затуманення зору і сльозотеча. Іридоцикліт зазвичай односторонній, триває від декількох тижнів до декількох місяців. Можливі рецидиви з ураженням як того ж самого, так і іншого очі.

Іноді відзначається ураження серця, легенів, нирок і нервової системи. Менш ніж у 5%, при цьому розвиваються аортальна недостатність і порушення провідності електричного сигналу в серці, в тому числі повна АВ-блокада. Через кісткових анкілозів в області реберно-хребетних і грудино-реберних суглобів при дослідженні функції зовнішнього дихання можуть виявлятися рестриктивні порушення (зазвичай незначні). Менш ніж у 1% хворих розвиваються інтерстиціальна поразка і пневмосклероз верхніх часток легенів. Оскільки рентгенографія не дозволяє виявити ранні зміни в легенях, при появі задишки проводять КТ з високою роздільною здатністю. Менш ніж у 5% хворих відзначаються синдром кінського хвоста, підвигих атлантаосевого суглоба, стеноз хребетного каналу і переломи хребта. Загальні симптоми – стомлюваність, схуднення і субфебрильна температура - зазвичай виражені незначно. А початок розвитку захворювання має кілька варіантів.

**Ураження хребта.** Найбільш постійними клінічними ознаками АС є біль в нижній частині спини (поперекова область, крижова, тазу) запального характеру, скутість (зменшується при русі) і порушення функції хребта (у всіх напрямках): іноді можуть переважати біль в області крижів і сідниць (сакроіліїт), з іррадіацією в поперек і проксимальні відділи стегон. Типовий висхідний характер ураження хребта. Швидкість поширення болю на грудний і шийний відділи може бути різноманітною. У більшості випадків це відбувається повільно, протягом декількох років, згодом формуються стійкі обмеження рухів у всіх відділах хребта і, що несприятливо, кифотичної (згинальні) деформації грудного («поза прохача») і шийного відділів. Неврологічні симптоми не характерні, іноді, як правило, на пізніх стадіях захворювання можуть розвиватися ознаки шийної мієлопатії внаслідок атланта-аксіального підвигиху або прояви, характерні для синдрому кінського хвоста.

**Ураження периферичних суглобів.** При АС поступово, клінічно малопомітно уражаються суглоби осьового скелета: крижово-клубових зчленування (практично у всіх хворих), суглоби грудини, лонное з'єднання, а також грудино-реберні, грудино-ключичні і реберно-хребтові суглоби. Рідше, переважно у дітей і підлітків, відзначається артрит суглобів кінцівок. Особливості ураження суглобів при АС такі ж, як при всіх спондилоартритах: переважне залучення великих і середніх суглобів нижніх кінцівок (тазостегнові, колінні і гомілковостопні); моно- і олігоартрит; можливий артрит окремих суглобів пальців стоп; серед інших суглобів відносно часто вражаються скронево-нижньощелепні суглоби. Артрит частіше короткочасний, але може бути стійким, погано піддаватися терапії.

**Ураження ентезисів.** Для АС характерно запалення ентезисов (ентезит) різної локалізації, яке проявляється болями в спокої і при рухах, а іноді (в разі найбільш типового ураження Ахіллового сухожилля) і припухлістю. Найчастіше уражаються ентезиси області хребта, п'ят (місця прикріплення сухожилля і підошовного апоневрозу) і великих крутився стегнових кісток.

**Системні прояви.** Конституціональні прояви (субфебрилітет, лімфаденопатія, зниження маси тіла, загальна слабкість) при АС розвиваються рідко, зазвичай у дітей. Найбільш частим системним проявленням є гострий передній увеїт (іридоцикліт), як правило, односторонній, рецидивний, проявляється болями, фотофобією, порушеннями зору, іноді передуює ураження суглобів. Також можуть спостерігатися аортит (ураження висхідної аорти, переважно її кореня), ураження стулок аортального клапана (з розвитком його недостатності), мембранозної частини міжшлуночкової перетинки (з порушеннями атрио-вентрикулярної і внутрішньошлуночкової провідності) і основа передньої мітральної стулки (з розвиненням невеликої недостатності мітрального клапана). Значно частіше виявляються клінічно безсимптомні ехокардіографічні порушення: потовщення у вигляді гребеня на основі передньої мітральної стулки, розширення і потовщення кореня аорти і потовщення стулок аортального клапана. У деяких хворих зустрічається фіброз верхівок легень і ураження нирок (IgA-нефропатія), амілоїдоз з переважним ураженням нирок і кишечника (як правило, через багато років після початку захворювання).

**Клінічні форми.** Розрізняють чотири форми АС (хвороби Бехтерева): 1) центральна – ураження тільки хребта (весь або деякі відділи); 2) різомелічна – ураження хребта і коріневих суглобів (плечові і тазо-стегнові); 3) периферична – ураження хребта і периферичних суглобів (колінні, стопи); 4) скандінавська – ураження хребта і дрібних суглобів кистей і стоп. Ця рідкісна форма має велику схожість з ревматоїдним артритом.

Центральна форма, за даними В.М. Чепо, зустрічається у 46,6% хворих. Початок хвороби поступовий і непомітний, діагноз ставиться зазвичай лише через кілька років. З'являються болі спочатку в крижах, потім в поясничному і грудному відділах хребта (по типу міжреберної невралгії). Іноді першим симптомом є ураження очей. Пізніше хворий скаржиться на болі в шийному відділі хребта (головним чином при русі і вночі), наростає важкорухливість хребта аж до повної його нерухливості. У розвинутій стадії хвороби змінюється постава хворого, розвиваються кіфоз і шийний гіперлордоз, так звана «поза прохача». В цьому випадку виявляється позитивний симптом Форестьє. У деяких випадках відбувається згладжування поперекового лордозу без кіфозу, що призводить до утворення прямої доскоподібної спини. Достатньо часто при зовнішньому огляді відзначається деформація грудіноключічно зчленування (частіше одностороння як результат хронічного артрити).

При пальпації визначається болючість в попереково-крижовому і грудному відділах хребта, в грудінореберних і грудіноключічних зчленуваннях, в місцях прикріплення сухожилів (п'яткового і надколінка). Рано визначається напруження прямих м'язів спини, а в подальшому ознака «тятиви» (відсутність розслаблення прямих м'язів при бічному згинанні хребта на стороні згинання). Визначаються позитивні симптоми Кушелєвського, Томайєра, Отта, Шобєра, збільшується відстань «підборіддя – грудина» при максимальному згинанні голови і зменшується при максимальному розгинанні. Значно зменшується екскурсія грудної клітини.

У пізній стадії захворювання в результаті компресії корешків нервів, поперекової артерії і зміщення хребців можуть виникнути цервікобрахіалгії, вертебробазиллярний синдром, грудний і поперековий радикуліт, м'язові судоми, приступи задухи, підвищення артеріального тиску.

Різомелічна форма зустрічається у 17-18% хворих. Поразка кореневих суглобів (частіше тазостегнових) одно- і двосторінне, може розвинутися одночасно з сакроілеїта або незабаром після нього. У рідкісних випадках коксит розвивається ще до появи ознак сакроілеїта, що дуже ускладнює діагностику. Початок хвороби поступовий, з періодичними болями в попереково-крижовому відділі або в області тазостегнового суглоба з іррадіацією в пахову область, стегно і колінний суглоб. Іноді болі, іррадіують у неуразений колінний суглоб, є першим симптомом хвороби. Поступово вони стають більш інтенсивними, постійними, що разом з ураженням м'язових контрактур призводить до раннього зменшення рухливості в тазостегновому суглобі аж до розвитку анкілозу. Подібні зміни (але значно рідше) виникають в плечових суглобах. Одночасно з ураженням тазостегнових і плечових суглобів розвивається і характерна для виразкової хвороби шлунку картина ураження хребта.

Периферична форма характеризується, крім поразки крижово-клубового зчленування і хребта, артрити суглобів кінцівок, які в ряді випадків розвиваються ще до появи симптомів сакроілеїта. Частота цієї форми дуже різна: від 20 до 75% від числа всіх випадків хвороби Бехтерева. Такий великий діапазон показників пояснюється неоднаковою оцінкою суглобового синдрому (в деяких випадках враховувалися не тільки артрити, а й артралгії). Частота артриту залежить також від віку хворого: у дітей і підлітків він зустрічається значно частіше, ніж у дорослих. За характером артрит є частіше за все підгострим несиметричним, що вражає головним чином колінні і гомілковостопні суглоби, тобто протікає по типу моно-олигоартрита. У 9% хворих може спостерігатися також ураження суглобів рук. Артрит зазвичай нестійкий, але рецидивуючий. Однак поступово розвивається стійкий артрит одного – двох суглобів з деформацією, значним обмеженням рухливості і м'язовими контрактурами. Ураження периферичних суглобів при хворобі Бехтерева може передувати поразці крижово-клубового зчленування на кілька місяців або навіть років.

Скандинавський варіант – це різновид периферичної форми, коли розвивається ревматоїдоподібний артрит дрібних суглобів кистей і стоп. Розпізнавання хвороби в цих випадках досить важко, так як симптоми сакроілеїта можуть з'явитися не відразу. При подальшому перебігу виявляються доброякісний характер артриту і ознаки сакроілеїту, що і полегшує діагностику.

## Діагностика

Клінічні дослідження здійснюються за загальноприйнятими методиками. Особлива увага приділяється скаргам, ретельному збору анамнезу захворювання, наявності попереднього лікування, його характеру (стаціонарне, амбулаторне, самостійне), обсягу, регулярності та ефективності лікування. При огляді хворих дуже характерний (але пізній) ознака, що дозволяє поставити діагноз при першому контакті з хворим, так звана «поза прохача» (фіксований згинання хребта), обумовлена шийно-грудним кіфозом. Хворим проводять комплексну інтерпретацію отриманих об'єктивних даних загального стану (огляд шкірного покриву і слизових оболонок; визначення дефіциту ваги; перкусія; пальпація органів грудної та черевної порожнин; визначення артеріального тиску і характеристика параметрів пульсу; визначення постави, ходи; визначення стану суглобів хребта; орієнтовне визначення неврологічного статусу), виявлення відповідної патології.

З діагностичною метою АС проводяться:

- вимірювання відстані між кінчиком середнього пальця і підлогою при нахилі хворого вперед при розігнутих колінах;
- проба Шобера (вимірювання відстані між точкою, розташованою на перетині осі хребта з лінією що з'єднує задні верхні клубові ості, і іншою точкою - на 10 см вище першої; при нахилі пацієнта вперед відстань збільшується, в нормі більш ніж на 5 см);
- вимір відстані "потилиця-стіна" в положенні хворого стоячи з притиснутими до стіни лопатками (в нормі потилицю притискається до стіни);
- вимір екскурсії грудної клітки під час дихання (в нормі різниця в окружності грудної клітки на рівні сосків на максимальному вдиху і максимального видиху становить більше 5 см);
- симптом Генслен - в положенні лежачи на спині одна нога хворого звисає з ліжка, хворий наводить іншу ногу до грудної клітки, цей прийом повинен викликати біль в області крижово-клубового суглоба на боці звисає ноги (див. Рисунок А).
- симптом Патрика - п'ята хворого знаходиться на коліні іншої ноги. Тиск вниз на зігнуте коліно з приведенням стегна в положення згинання (flexion), відведення (adduction) і зовнішньої ротації (external rotation)

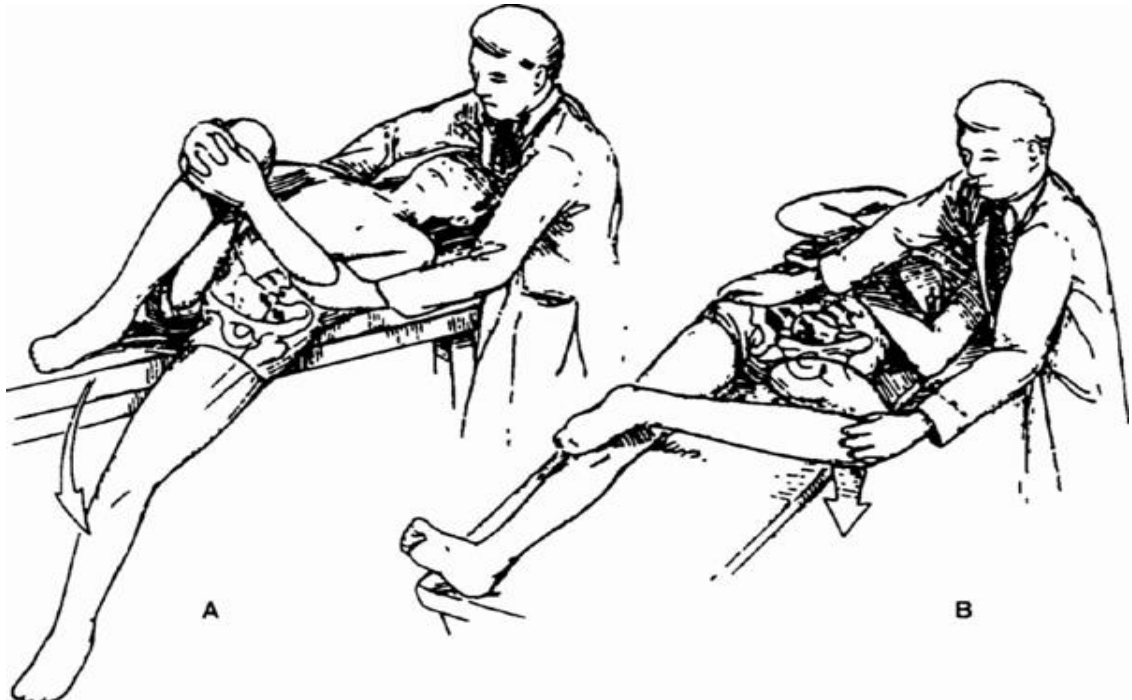
(FABER) має викликати біль в області крижово-клубового суглоба на протилежному боці (див. Малюнок В).

Рух в суглобах вивчається у фронтальній площині (відведення і приведення), сагітальній площині (згинання та розгинання), а також навколо поздовжньої осі (зовнішня і внутрішня ротація). За результатами кутових вимірювань в поєднанні з клінічними даними судять про функціональні порушення опорно-рухового апарату.

#### Діагностика сакроилеита

Для виявлення болю в крижово-клубових зчленуваннях, що свідчить про наявність в них запального процесу, застосовуються такі тести:

- тест Макарова (лущування по крижів);
- тест Кушелевського - I (натиснення на верхні передні ості клубових кісток в положенні хворого на спині);
- тест Кушелевського - II (натиснення на крило клубової кістки в положенні хворого на боці);
- тест Кушелевського - III (в положенні хворого на спині проводиться одночасне натискання на внутрішню поверхню зігнутого під кутом 90 градусів і відведеного колінного суглоба і верхню передню ость протилежного крила клубової кістки).



Малюнок 1 - Симптоми Генслена (А) и Патрика (В)

З лабораторних методів дослідження проводяться:

- визначення загального білка і білкових фракції, фібриногену, фібрину, сіалових кислот, гаптоглобіну, СРБ, серомукоїд, ревматоїдного фактора, антинуклеарних антитіл, проба Фільчагіна - Грейлінга;

- імунологічні дослідження;
- дослідження синовіальної рідини.

При АС збільшення ШОЕ і концентрації СРБ виявляють більш ніж у 75% хворих. Рівень СРБ - більш чутливий і специфічний маркер активності, ніж ШОЕ. У 15% хворих розвивається помірна нормоцитарна нормохромна анемія. Антинуклеарний фактор і ревматоїдний фактор при анкілозуючому спондиліті не виявляють.

Виявлення антигену HLA-B27 може мати певне значення для ранньої діагностики АС у молодих чоловіків з типовими клінічними проявами, але недостатньо інформативними рентгенологічними ознаками сакроілеїта. Оскільки носійство HLA-B27 корелює з більш важким перебігом захворювання, його виявлення може бути корисним для прогнозування перебігу захворювання. До нього прибігають також при обстеженні хворих ірідодіциклітом. Оскільки поширеність антигену HLA-B27, як і самого захворювання, серед населення досить висока, як вибіркові проби це дослідження не застосовують. При дослідженні синовіальної рідини виявляють ознаки запалення.

### Інструментальні методи дослідження

#### Рентгенографія суглобів

- Оскільки перші зміни завжди формуються в області крижово-клубового зчленування, в разі підозри на АС в обов'язковому порядку виконується рентгенограма тазу в передньо-задній проекції, яка захоплює всі кістки таза і кульшові суглоби.

- Рання ознака сакроілеїта - поєднання ділянок розширення суглобової щілини і поширеного субхондрального остеосклероза, як зі сторони крижів, так і клубової кістки; осередкове, а потім повне анкілозування крижово-клубових зчленуванні.

- У перші роки сакроілеїт може бути одностороннім і несиметричним, але в подальшому зазвичай відзначаються двосторонні і симетричні зміни. Зміни в хребті зазвичай виявляються через кілька місяців або років від початку хвороби:

- на відносно ранніх стадіях у хворих можуть бути виявлені ознаки переднього спондиліту в поперековому відділі: деструкція в області

передніх кутів тіл хребців, що призводить до згладження або зникнення втягнутого в нормі бічного контуру, нерівність цього контуру, ділянки остеосклерозу;

- до числа пізніх змін відносять сіндесмофіти: лінійні зони осифікації зовнішніх частин фіброзних дисків, зазвичай які не виходять за контур тіл хребців (перші сіндесмофіти зазвичай на кордоні поперекового і грудного відділів), окостеніння міжкостистих і жовтих зв'язок, а також анкілоз дуговідростчатих суглобів з осифікацією їх капсул;

- поширена осифікація зазначених структур створює картину «бамбуковій палиці»;

- Можуть також виникати вогнищеві або поширені зміни в області контакту міжхребцевого хряща і тіла хребця (спондило-дисцит), зміни суглобів між ребрами і хребцями, остеопороз.

Рентгенологічні стадії сакроілеїта (по Келлгрону, 1957)

Стадія 1: підозра на наявність змін.

Стадія 2: мінімальні зміни (невеликі локальні області ерозій або склерозу; ширина суглобової щілини не змінена).

Стадія 3: безсумнівні зміни (помірно або значно виражений сакроілеїт, що характеризується ерозіями, склерозом, розширенням, звуженням суглобової щілини або частковим анкілозом суглоба).

Стадія 4: значні зміни (повний анкілоз суглоба).

Магнітно-резонансна томографія з «контрастуванням» гадолинием використовується для діагностики сакроілеїта і ураження хребта на ранніх стадіях, а також в дитячому та підлітковому віці.

Рентгенівська комп'ютерна томографія показана у пацієнтів з відносно великою давністю клінічних проявів при відсутності достовірних ознак сакроілеїта.

Ультрасонографія - чутливий метод виявлення ентезопатії.

Кісткова денситометрія застосовується для ранньої діагностики остеопорозу.

Критерії діагностики

На Міжнародному конгресі в Римі (1961) ревматологами були запропоновані Римські діагностичні критерії анкілозуючого спондиліту.

Римські діагностичні критерії (Рим, 1961)



1. Біль в нижньому поперековому сегменті хребта, його важкорухливість, що триває понад 3 міс. і що не піддається лікуванню спокоєм.

2. Біль і важкорухливість (скутість) грудної клітини.

3. Обмеження рухів поперекового відділу хребта.

4. Обмеження поширених рухів і розгинання в грудному відділі хребта.

5. Ірит і його ускладнення.

6. Рентгенологічні ознаки двостороннього сакроілеїта.

7. Рентгенівські ознаки сіндесмофітоза; сіндесмофітоз - осифікація зовнішніх шарів міжхребцевих дисків.

Діагноз АС вважається достовірним при наявності 4 з 5 діагностичних критеріїв або шостого критерію в поєднанні з будь-яким іншим.

Для встановлення діагнозу АС також застосовується модифіковані Нью-Йоркські критерії і класифікаційні критерії, запропоновані Європейською групою з вивчення спондилоартритів.

Модифіковані Нью-Йоркські критерії

(Van der Linden S. et. Al., 1984)

#### Клінічні ознаки

1. Болі в нижній частині спини, тривалістю не менше 3 міс., Дедалі менші після фізичних вправ і не стихають у спокої.

2. Обмеження рухів в поперековому відділі хребта в сагітальній і фронтальній площині.

3. Зменшення дихальної екскурсії грудної клітини в порівнянні з нормальними значеннями (для статі і віку).

рентгенологічні ознаки

1. Двосторонній сакроілеїт (стадії 2-4).

2. Одностороння сакроілеїт (стадії 3-4).

До стадії I сакроілеїта овідносять підозри на наявність змін, до 2-ї - наявність ерозій і склерозу, до 3-й - наявність ерозій, склерозу і частічного анкілоза, до 4-ї - повний анкілоз.

• Діагноз вважається достовірним при наявності однієї рентгенологічної ознаки в поєднанні з будь-якою клінічною.

• Чутливість критеріїв становить 83%, специфічність - 98%.

• Зазначені критерії, засновані на клініко-рентгенологічних ознаках, не дозволяють встановити діагноз АС в ранні терміни, так як достовірні

зміни крижово-клубових суглобів виявляються, як правило, тільки через кілька місяців після початку захворювання.

На ранніх стадіях АС, особливо якщо на перший план в клінічній картині виходить ураження суглобів, необхідно проведення диференціальної діагностики з іншими захворюваннями суглобів. З цією метою можуть бути використані класифікаційні критерії спондилоартритів, запропоновані Європейською групою з вивчення спондилоартритів.

Класифікаційні критерії спондилоартритів Європейської групи (1991)

### **Великі критерії**

- Біль у хребті запального характеру.
- Синовіт (наявність в минулому або в даний час несиметричного артрити або артрити переважно суглобів нижніх кінцівок).

### **Малі критерії**

• Сімейні випадки захворювання (наявність у родичів першого або другого ступеня споріднення одного з наступних захворювань: анкілозуючий спондиліт, псоріаз, реактивний артрит, гострий увеїт, неспецифічний виразковий коліт або хвороба Крона).

• Псоріаз (наявність в минулому або в даний час псоріазу, діагноз якого встановлений лікарем).

• Запальні захворювання кішківника (наявність в минулому або в даний час хвороби Крона або неспецифічного виразкового коліту, діагноз яких встановлено лікарем і підтверджений при рентгенологічному або ендоскопічному дослідженні).

• Біль що переміщується в сідничних областях (наявність в минулому або в даний час альтернуючого болю в сідничних областях).

• Ентезіопатії (наявність в минулому або в даний час болю або болючисть в області прикріплення ахіллового сухожилля або підшвенного апоневроза).

• Гостра діарея (епізод діареї протягом 1 міс. до розвитку артрити).

• Уретрит (негонококовий уретрит або цервіцит протягом 1 міс до розвитку артрити).

• Сакроліїт (двосторонній - при наявності 2-4-й стадій, односторонній - при наявності 3-4-й стадій).

За захворювання може бути класифіковано як спондилоартрит при наявності будь-якого великого і хоча б одного малого критерію. Чутливість і специфічність цих критеріїв становить 87%.

Діагностичні критерії ювенільного анкілозуючого спондилита (Garmish-Partenkirchen, 2001)

Основні критерії:

1. Асиметричний поліартрит ( 5 суглобів), переважно нижніх кінцівок у дебюті захворювання (в перші 3 місяці)
2. ентезіопатія
3. Хворобливість остистих відростків поперекових хребців або болю в попереково-крижової області
4. Гострий іридоцикліт.

Додаткові критерії:

- поліартрит ( 4 суглобів в дебюті захворювання)
- Чоловіча стать
- Дебют хвороби у віці старше 6 років
- Виявлення HLA B27
- Сімейний анамнез - наявність захворювань з групи серонегативного спондилоартрит, асоційованих з HLA B27

Визначення активності анкілозуючого спондиліта

Визначенню ступеня активності АС надається велике значення, так як дозволяє судити в першу чергу про адекватність лікування. Перевага віддається аналізу болю і скутості пацієнта, а не підвищенню лабораторних показників запалення (ШОЕ або С-реактивного білка), які при активному АС дуже часто взагалі не змінені або змінені неадекватно в порівнянні з клінічними показниками. Існують кілька індексів визначення ступеня активності АС:

Індекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

Індекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) містить 10 аналогових шкал, пов'язаних з оцінкою повсякденної активності.

Індекс DFI (Dougados Functional Index) складається з 20 відповідей на питання, що стосуються повсякденної активності.

Дослідження індексів в динаміці має значення для оцінки ефективності лікування АС.

Індекс активності анкілозуючого спондиліта - BASDAI (Garrei S., Jenkinson T., Kennedy G., 1994)

Прийнято використовувати сумарний показник самопочуття пацієнтів (індекс BASDAI), який визначається шляхом підрахунку кількісно виражених відповідей на ряд стандартних запитань. Активність АС

вважається високою, якщо індекс BASDAI становить 40 одиниць і більше. У разі наявності у хворих АС артриту периферичних суглобів, запалення ентезітами, а тим більше увеїту або інших органних проявів, активність хвороби повинна оцінюватися не тільки на підставі індексу BASDAI, але і з урахуванням інших показників (число запальних і хворобливих суглобів або ентезісов і т. д.). Крім того, для визначення ступеня активності АС повинно прийматися до уваги попередній перебіг і прогресування хвороби (в тому числі рентгенологічне), результати застосування стандартних методів лікування (нестероїдні протизапальні препарати - НПЗП, локальна терапія стероїдами). На активність АС часто впливає психологічний статус пацієнта: ступінь тривожності, депресії, а також супутні внутрішні хвороби. Кожне питання супроводжується візуальної аналогової 100-міліметровою шкалою. Близько лівої крайньої точки шкали вказується відповідь "Не було", а близько крайній правій точки - відповідь "Дуже сильна". Пацієнта просять відповісти на всі питання, зробивши позначку ручкою на кожній шкалі.

1. Як би Ви охарактеризували вираженість слабкості (стомлюваності) в цілому за останній тиждень?

2. Як би Ви охарактеризували вираженість болю в шії, спині або кульшових суглобах в цілому за останній тиждень?

3. Як би Ви охарактеризували вираженість болю в суглобах (крім шії, спини або кульшових суглобів) або їх припухлості в цілому за останній тиждень?

4. Як би Ви охарактеризували виразність неприємних відчуттів, що виникають при доторканні до будь-яких хворобливих областей тіла або при тиску на них в цілому за останній тиждень?

5. Як би Ви охарактеризували вираженість ранкової скутості, що виникає після прокидання, в цілому за останній тиждень?

6. Як довго триває ранкова скутість після прокидання в цілому за останній тиждень? (Ліва крайня точка шкали в даному випадку позначається цифрою "0", права крайня точка - "2 години і більше"). Спочатку підраховується середня арифметична величина відповідей на 5-й і 6-й питання, отримане значення складається з результатами відповідей на інші питання, і обчислюється середнє значення суми п'яти показників. Максимальне значення BASDAI становить 100.

### **Диференційний діагноз**

Диференційна діагностика при АС проводиться в основному по больовому синдрому. Біль у спині одна з найпоширеніших скарг при зверненні до лікаря загальної практики. При проведенні диференційної діагностики складність полягає в тому, що болі в спині спостерігається при багатьох захворюваннях внутрішніх органів (таблиця 1).

Таблиця 1 - Біль у спині при захворюваннях внутрішніх органів

Захворювання внутрішніх органів	Нозології
Серцево-судинні захворювання	ІХС (в тому числі інфаркт міокарду) Перикардит Аневризма аорти Тромбоемболія легеневої артерії
Хвороби органів дихання	Пневмоторакс Дольова пневмонія Плеврит
Хвороби стравоходу	Розрив стравоходу Езофагоспазм Езофагіт
Хвороби органів червоної порожнини	Холецистит Виразкова хвороба шлунка або 12 палої кишки Панкреатит Піддіафрагмальний абсцес
Інфекції	Оперізуючий лишай Епідемічна міалгія Інфекційний ендокардит

АС необхідно відрізнити від м'язово-скелетних болей у нижній частині спини НЕ запального генезу. Диференційно-діагностичне значення надається ритму больових відчуттів, ранковій скутості, особливо обмеженню рухів в хребті. При не запальному ураженні хребта болі зазвичай посилюються від рухів, ранкова скутість відсутня або короткочасна, рухи обмежуються частіше тільки в одній площині. Істотне значення має також рентгенологічна картина крижово-клубових суглобів, величина ШОЕ і СРБ, дані неврологічного обстеження, результати

томографії хребта. Крім того, біль в спині іноді може бути пов'язана з доброякісними або злоякісними новоутвореннями (таблиця 2).

Таблиця 2 - Новоутворення, які дають біль в спині

Доброякісні	Злоякісні
новоутворення кісток Остеоїд-остеома Гемангіома Аневризмальна кісткова кіста Еозинофільна гранульома	Первинне враження хребта Мієлоная хвороба Остеогенна саркома
Пухлини спинного мозку, його корінців та оболонок Экстрадуральні ліпома шваннома фіброма Интрадуральные шваннома эпендимома менингиома	Метастази в хребет рак молочної залози рак легенів рак предміхурової залози рак нирки, пухлини наднирників меланома лимфомы, в том числе лимфогранулематоз Прорастание в позвоночник рак желудка рак толстой кишки рак поджелудочной железы рак тела и шейки матки рак яичников

У дітей і підлітків АС може імітувати хворобу Шейермана-Мау (юнацький кіфоз) або інші вроджені аномалії хребта, які відрізняються характерними рентгенологічними змінами. Потрібно брати до уваги, що при ювенільному АС враження хребтового стовпа до 15- 16-річного віку спостерігається рідко. Іноді АС доводиться відрізнити від інфекційного спонділіту і спонділодісцита. Основне значення в цих випадках мають томографічні дослідження хребта (виявлення «натечників» в колохребтових м'яких тканинах), пошук туберкульозу та інших бактеріальних інфекцій.

АС може нагадувати окремі клінічні і рентгенологічні прояви хвороби Педжета (деформуючого остеїту), хвороби Форестье (ідіопатичного дифузного гіперостозу скелету), гіпопаратиреозу, аксіальної остеомалачії, флюорозу, спадкового або придбаного кіфосколіозу, пірофосфатної

артропатії, охронозу, конденсуючого ілііту. Порівняльна характеристика болів в спині при різних станах представлена в таблицях 3, 4.

Таблиця 3

**Порівняльна характеристика болей при спондилоартропатіях та  
остеохондрозі**

Критерії	Спондилоартропатії	Остеохондроз
Анамнез	Поступовий початок	Біль виникає після фізичного навантаження, в минулому вже виникали подібні приступи
Характер болю	Ниюча, пульсуюча	Тупа ниюча біль, при здавленні корінця – прострілююча
Скутість	Виражена ранкова скутість, довго не проходить	Помірна, швидко проходить
Вплив фізичного навантаження	У спокої підсилюється, при навантаженні послабляється	При навантаженні підсилюється, у спокої слабшає
Локалізація болю	Біль локалізована, двустороння (рідше виникає почерзі - то справа, то зліва від хребта)	Біль не має чіткої локалізації, однобічна
Інтенсивність болю	Підсилюється вночі та рано вранці	Підсилюється ввечері, після фізичного навантаження

Таблиця 4.

**Порівняльна характеристика болей, визваних органічним ураженням  
хребта і психогенних болей**

Критерії	Органічне ураження хребта	Психічні порушення
Схильність до перебільшенню	Немає	Є

скарг		
Характер болю	Локалізована	Двхстороння, без чіткої локалізації, нерідко в зоні крижі і куприка
Іррадіація	Відповідає зонам інервації	Не відповідає зонам інервації (наприклад, іррадіація по передній поверхні ноги, по всій нозі)
Періоди покращення стану	Є	Немає
Ефективність лікування	Різна, ефект спостерігається не одразу	Хворі нерідко відмовляються від лікування. Можливо несподівано швидке поліпшення, потім таке ж швидке погіршення
Загальний огляд	Зовнішній вид відповідає інтенсивності болі, рухи обережні	Якщо хворий помічає, що за ним спостерігають, то починає показувати своє страждання, однак його дії не завжди відповідають скаргам
Пальпація	хворобливість визначається там же, де біль відчувається суб'єктивно	Суб'єктивні відчуття і данні обстеження не відповідають одне одному, хворий намагається відсторонитися від лікаря
Активні рухи	обмеження рухів у відповідності ураженням	Обмеження всіх рухів
Результати двукратної пальпації (проба Магнусона)	Співпадають	Не співпадають
Проба з вісівим навантаженням	Болі немає	Є біль
Двукратне	Результати однакові	Результати різні



виконання прийома Ласега		
Порушення чутливості	Відповідають зонам інервації	Не відповідають зонам інервації (порушення чутливості по типу “носків” або “чулок”)
Рухові порушення	Відповідають зонам інервації	Не відповідають зонам інервації, зачепають великі групи м'язів (наприклад, слабкість у всій нозі)
Сухожильні рефлекси	Норма або знижені	Підвищені

Особливу увагу приділяють особам похилого віку, де біль в спині часто призводить до часткової і повної втрати працездатності та вимагає ретельного проведення диференційної діагностики.

### Лікування

Лікування повинно бути комплексним і розрахованим на тривалий час, оскільки АС є хронічним і прогресуючим захворюванням. З клінічної точки зору АС властива чітка спонтанну хвилястість перебігу. Тому алгоритм терапії різниться в різні періоди перебігу хвороби і залежить від активності клінічних проявів, варіанти перебігу хвороби і ступеня функціональної недостатності.

Ціль лікування:

зменшення проявів болю в хребті, периферичних суглобах і ентезісах, підтримання рухомості хребта;

- купірування увеїту.

Загальні рекомендації

- Мультидисциплінарний підхід, оснований на використанні нефармакологічних і фармакологічних методів.

- Інформування хворих про характере захворювання, побічні ефекти застосовуваних лікарських засобів.

- Уникати факторів, що провокують загострення або прогресування захворювання.

- Раціональна організація робочого місця, сидіння в автомобілі і облаштування ліжка (жорстка основа і подушка невеликих розмірів).

- Уникати важкого фізичного навантаження на суглоби.
- Не застосовувати ортези, корсети та інші пристосування (неефективні при АС).

- Відмова від куріння.

Проведення щорічної вакцинації від грипу.

Для вибору терапії крім аналізу активності необхідно брати до уваги чинники, що визначають несприятливий прогноз АС. До них відносяться: коксит, стійкий артрит периферичних суглобів, розвиток хвороби в дитячому віці, раннє формування кіфозу шийного відділу хребта, ураження скронево-нижньощелепних суглобів, системні прояви (рецидивний увеїт, аортит, порушення серцевої провідності, амілоїдоз).

При лікуванні АС застосовуються такі групи препаратів: нестероїдні протизапальні засоби, глюкокортикоїди, сульфасалазин, інгібітори фактора некрозу пухлин - альфа (ФНО- $\alpha$ ) -інфліксимаб, хірургічне лікування.

Існують кілька груп НПЗП:

1. Селективні інгібітори ЦОГ-1 (низькі дози ацетилсаліцилової кислоти).
2. Неселективні інгібітори ЦОГ (більшість "стандартних" НПЗП).
3. Переважно селективні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід).
4. Специфічні (високоселективні) інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб).

НПЗП повинні бути призначені хворому АС відразу після встановлення діагнозу. Постійне застосування НПЗП сприятливо впливає на перебіг та наслідки АС; в разі регулярного прийому нестероїдних протизапальних засобів може сповільнюватися осифікація хребта. Тривалість прийому нестероїдних протизапальних засобів у кожного пацієнта визначається індивідуально. У разі стійкого зменшення болю з боку хребта можливо зменшення дози і відміна НПЗП (якщо больовий синдром не буде підсилюватися). Розвиток загострення є показанням для поновлення даної терапії. При недостатній ефективності вибраного препарату (в повній дозі) показаний перехід на інший препарат з цієї ж групи. У разі поганої переносимості або наявності факторів ризику ураження шлунково-кишкового тракту доцільно призначення препаратів з групи селективних інгібіторів ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам), постійний довготривалий прийом нестероїдних протизапальних засобів (целекоксиб) уповільнює прогресування ураження хребта при АС більшою мірою, ніж при призначенні НПЗП «за вимогою».

Головна перевага інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) складається в більшій гастроінтестинальній безпеці. У пацієнтів АС частота цих ускладнень нижче внаслідок меншого виникнення таких факторів ризику, як літній вік і одночасне застосування глюкокортикостероїдів. Показаннями для застосування інгібіторів ЦОГ-2 у хворих АС є: погана переносимість не менше двох "класичних" НПЗП, високий вихідний ризик виразок шлунково-кишкового тракту (наприклад, виразковий анамнез), а також розвиток НПЗП-гастропатії на фоні тривалого застосування "класичних" НПЗП. Найбільш ефективними препаратами з цієї групи у пацієнтів з АС є мелоксікам і німесулід. Мелоксікам у хворих АС повинен застосовуватися в добовій дозі 22,5 мг.

При поганій переносимості з боку шлунково-кишкового тракту або наявності факторів ризику потрібно призначати гастропротективні препарати. Характеристика НПЗП представлена в таблиці 6, 7.

Таблиця 6

**Характеристика нестероїдних протизапальних препаратів**

Назва	Фармакокінетика		Діапазон доз, мг/добу	Аналгетичний ефект, %	Кратність прийому
	початок дії, хвлин	T <sub>1/2</sub> , години			
Диклофенак натрія	30	1–2	75–150	80–85	2–3
Ибупрофен	30	1,2–2,1	1200–2000	60–70	3–4
Кетопрофен	60–90	1,6–1,9	100–200	75–80	2–3
Лорноксікам	60–90	3–5	8–16	80–85	2
Мелоксікам	30–45	20	7,5–15	80–85	Одноразово
Напроксен	120–240	12–24	500–750	70–80	2–3
Німесулід	60–90	2–3	100–200	80–85	1–2
Целекоксиб	120–180	11,2	100–200	80–85	1–2

**Локальні лікарські форми нестероїдних протизапальних препаратів**

Комерційна назва НПЗП	Лікарська форма	Спосіб вживання	Протипоказання	Міра обережності	Небажана побічна дія
Бутадіон	Мазь 5%	Наносити на поверхню шкіри (не втираючи) 2–3 рази у день	Екзема, гіперчутливість, трофічні ураження шкіри з виразкою	При нанесенні в продовж 2 тижнів контролювати картину крові	Алергічні реакції
Індометацин	Гель 5%, 10%	Нанести зовнішньою тонким шаром на полосу геля 4–5 см, 3–4 (5% гель) або 2–3 (10% гель) рази на добу	Гіперчутливість, загострення виразкової хвороби шлунка або 12 п. кишки, порушення цілісності шкіри на уражених ділянках	Уникати попадання геля в очі, на слизисту, відкриті рани	Алергічні реакції
Диклофенак	Гель 5% Мазь 2%	Наносять на шкіру 3–4 рази на добу, обережно втираючи, смужки препарату довжиною 2,5–5 см	Гіперчутливість, "аспіринова" бронхіальна астма	Не слід наносити на уражені ділянки шкіри, уникати потрапляння в очі, на слизову	Зуд, еритема, можливі системні небажані побічні дії
Кетопрофен	Гель	Наносять	Гіперчутливість	Не слід	Алергічні

	2,5%	нашкірно смужку препарата довжиною 3–5 см і обережно втирають до повного всмоктування	сть	наносити на відкриті рани або пошкоджені ділянки шкіри	реакції
Ібупрофен	Крем 5% Гель 5%	Нашкірно 3–4 рази на добу наносять смужку довжиною 5–10 см	Гіперчутливість, інфіковані садна й рани, екзема	Не слід наносити на відкриті рани або пошкоджені ділянки шкіри	Місцеві алергічні реакції, гіперемія шкіри, відчуття печіння

Глюкокортикоїди. У хворих з високою активністю АС, вираженими болями в хребті, що не піддаються лікуванню НПЗП, может бути отриманий швидкий і виражений ефект на тлі пульс-терапії метилпреднізолоном (в / в введення 1000 мг протягом 3 послідовних днів). Переносимість цього методу лікування задовільна, серйозні побічні дії - рідкісні. Однак, як правило, ефект нестійкий, його тривалість рідко перевищує 4 тижні.

При розвитку гострого переднього увеїту повинно проводитися невідкладне місцеве лікування глюкокортикоїдами і засобами, що розширюють зіницю (під контролем окуліста).

Сульфасалазін. Показаний при недостатній ефективності симптоматичної терапії і стійкому збереженні високої активності захворювання (особливо при наявності стійкого запалення периферичних суглобів і ентезисів). Використовують в добовій дозі 2 - 3 г протягом не менше 3 - 4 міс, при ефективності лікування продовжують (в тій же добовій дозі) тривало. Крім того ефективний відносно часто рецидивуючих увеїтів у хворих спондилоартритами.

Інгібітори фактора некрозу пухлин (ФНП-  $\alpha$ ) - інфліксімаб (ремікейд). У переважної більшості пацієнтів спостерігається дуже швидкий клінічний ефект від препарату (часто вже на наступний день після першої інфузії), який зберігається принаймні протягом року на тлі підтримуючої терапії. Показанням для призначення препарату є АС з вираженими аксіальним симптомами і лабораторними ознаками запальної активності, що не відповіли на стандартну терапію. Лікування Ремікейдом дозволяє досягти зменшення симптомів захворювання і поліпшити функціональну активність суглобів.

Протипоказаннями є: реакції підвищеної чутливості на інфліксімаб, а також на будь-який з неактивних компонентів препарату; важкий інфекційний процес, наприклад сепсис, абсцес, туберкульоз чи інша опортуністична інфекція; серцева недостатність - важка або середнього ступеня важкості; вагітність або грудне вигодовування; вік менше 18 років.

Спосіб застосування та дози. Введення Ремікейда має здійснюватися під наглядом лікарів, які мають досвід діагностики та лікування АС. Препарат вводять внутрішньовенно крапельно протягом не менше 2 год, зі швидкістю не більше 2 мл/хв, з використанням інфузійної системи з вбудованим стерильним апірогеним фільтром, що володіє низькою білковозувальною активністю (з розміром пір не більше 1,2 мкм). Первісна доза Ремікейда становить 5 мг/кг. Потім препарат вводять в тій же дозі через 2 тижні і 6 тижнів після першого введення і далі кожні 6-8 тижнів. При відсутності ефекту протягом 6 тижнів (після введення двох доз) продовжувати лікування не рекомендується.

Хірургічне лікування. У хворих АС успішно проводяться різні хірургічні втручання, в першу чергу операції по заміні тазостегнових суглобів. Здійснюються також ортопедичні операції при значних деформаціях хребта. Протезування тазостегнового суглоба показано при наявності важких, стійких болів або вираженого порушення функції суглоба.

Критеріями ефективності лікування при АС є: зменшення вираженості симптомів; зниження активності запального процесу.

## **Тестові завдання**

**1. Природа реактивних артритів пов'язана з:**

А.Алергічною реакцією

- В. Інфекційним фактором
- С. Надлишковою виробкою сечової кислоти
- Д. Перенесеною травмою
- Е. Прискореним старінням хрящів

2. Етіотропне лікування реактивних артритів в першу чергу передбачає

- А. Антибактеріальну терапію
- В. Специфічну десенсибілізацію
- С. Спеціальну дієту
- Д. Оперативне втручання
- Е. Призначення глюкокортикоїдів

### Ситуаційні задачі

1. 33-річний чоловік звернувся зі скаргами на біль і скутість в шийном, грудному і поперековому відділі хребта, біль в сідницях, яка підсилюється вночі. При обстеженні виявлено кіфоз шийного відділу хребта; паравертебральні м'язи напружені. Периферичні суглоби не змінені. Загальний аналіз крові: Нв 126 г/л, лейкоцити  $6 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 38 мм/ч. Загальний аналіз сечі без патології. На загальній рентгенограмі кісток таза: суставні щелини клубових суглобів з обох боків звужені, ерозії з боку клубових кісток.

#### Запитання:

1. *Очікуваний діагноз?*

- А. ревматоїдний артрит
- В. Хвороба Бехтерева
- С. Остеоартроз
- Д. Псориатичний артрит
- Е. Подагра

2. *Виберіть препарат для тривалого прийому в цій ситуації:*

- А. преднізолон
- В. індометацин
- С. тетрациклін
- Д. алопуринол

2. 25 річний хворий з анкілозуючим спондилоартритом записався на прийом за телефоном, забув назвати свою фамілію. За якими зовнішніми

признаками можливо впізнати цього пацієнта, коли він заходить до кабінету?

- A. Крокує, високо піднімаючи стопу, яка «шльопає»
- B. Рукою «просить», ногою «косить»
- C. Качиною ходою, перевалюючись
- D. Голова фіксована в положенні нахилу
- E. З напругою зберігає рівновагу.

4. У чоловіка 27 років болі у поперековому відділі хребта і сідницях, тазостегнових і плечових суглобах. Уранішня скутість триває близько 1 години. На шкірі висипань немає. Явища ахиллобурсита. Загальний аналіз крові : Нв 123 г/л, лейкоцити  $6.2 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитарна формула не змінена, СОЭ 34 мм/ч. Загальний аналіз сечі без патології. При рентгенологічному дослідженні крижово-клубових суглобів виявлена симетрична ерозійність суглобових поверхонь, звуження суглобових щелин. У поперековому відділі хребта - тонкі лінійні синдесмофіти.

*Виберіть варіант, що відповідає наступним клінічним ситуаціям:*

- A. Псоріатичний артрит
- B. Анкілозуючий спондилоартрит
- C. Реактивний артрит
- D. Спондилоартрит на тлі неспецифічного виразкового коліту
- E. Хвороба Бехчета.

5. Чоловік 29 років скаржиться на біль в поперековому відділі хребта, болі в дистальних і проксимальних міжфалангових суглобах кістей рук. На шкірі - рожеві бляшки з елементами лущення. Явища ахиллобурситу. Загальний аналіз крові : Нв 123 г/л, лейкоцити  $5.6 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитарна формула не змінена, ШОЕ 32 мм/ч. Загальний аналіз сечі без патології. При рентгенологічному дослідженні крижово-клубових суглобів виявлена ерозійність суглобових поверхонь і звуження суглобової щілини ліворуч. У поперековому відділі хребта - грубі паравертебральні оссификати, не пов'язані з хребцями.

Виберіть варіант серонегативної спондилоартропатии, що відповідає наступним клінічним ситуаціям :

- 1. Псоріатичний артрит
- 2. Анкілозуючий спондилоартрит
- 3. Реактивний артрит



4. Спондилоартрит на тлі неспецифічного виразкового коліту
5. Хвороба Бехчета.

6. У хворого, 39 років, прогресуючий варіант хвороби Бехтерева з ураженням хребта, периферичних суглобів. Рентгенологічно - анкілозуючий спондиліт. ШОЕ 34 мм/ч, СРБ ++. Метод лікування?

1. протизапальні нестероїдні засоби
2. фізіотерапія
3. ЛФК, масаж
4. глюкокортикостероїди
5. санаторно-курортне лікування.

Відповіді до тестових завдань початкового рівня

1. 2;
2. 2;
3. 2;
4. 2;
5. 1;
6. 1;
7. 3.

### Література

1. Основи внутрішньої медицини / за ред. В.Г. Передерій, С.М. Ткач. – Нова книга. - 2009. – Т.2. – 640 с.

2. Наказ №676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю ревматологія».

1. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения / под ред. В.Н. Коваленко, Н.М. Шубы. – ООО «Катран групп». – 2008. – 256 с.

2. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М. : ГЕОТАР-Медиа. – 2008. – 288 с.

3. А.С.Свінціцький, О. Б. Яременко, О.Г.Пузанова, Н.І.Хомченкова. Ревматичні хвороби та синдроми.- К.: «Книга плюс».- 2006 г.

4. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов. Семейный врач. Терапевт (том 2) / под ред. О.Я. Бабака. – К.; Здоров'я України, 2011.

5. Н.М.Середюк, І.П.Вокалюк, О.С.Стасишин та ін. Внутрішня медицина: Терапія (Підручник) К.Медицина. – 2006. – 688 с.1. Бадокін В.В. Симптом-модифікуюча терапія ідіопатического анкілозуючого спондилоартриту // РМЖ / В.В. Бадокін. – 2004. – № 6. – С. 433–436.

6. Головач І.Ю. Анкілозуючий спондилоартрит (хвороба Бехтерева) // Лікування та діагностика / І. Ю. Головач. – 2003. – №3. – С. 42 – 53.

7. Клінічна ревматологія (керівництво для практичних лікарів) / Под ред. члена-кореспондента РАМН професора У. І. Мазурова. – СПб.: ТОВ Издательство Фолиант, 2001. – 416 с.

8. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине. – 2-е изд., - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 248 с.

9. Попов С. Н. Физическая реабилитация: учебник для студентов высших учебных заведений / С. Н. Попов. – 3-е изд. – Ростов н/Д.: Феникс, 2005. – 608 с.

10. Полулях Михайло Васильович. Анкілозивний спондиліт (хвороба Бехтерева) та його комплексне ортопедичне лікування: дис... д-ра мед. наук: 14.01.21 / АМН України; Інститут травматології та ортопедії. - К., 2004.

11. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid arthritis. 2002 Update// Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 328–346.

12. El-Gabalawy H. D., Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? / H. D. El-Gabalaw, P. E. Lipsky // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 4 (Suppl. 3). – P. S297–S301.

13. O'Dell. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? / O'Dell // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 283–285.

14. Scott D. L. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria / D. L. Scott // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 286–290.

15. Pincus T., A. Urgent care and tight control of rheumatoid arthritis as in diabetes and hypertension: better treatment shortage of rheumatology / T. Pincus, A. Gibofsky // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 851–854.



## РЕАКТИВНІ АРТРИТИ

**Реактивні артрити (РеА)** – запальні негнійні захворювання суглобів, що розвиваються незабаром (зазвичай не пізніше ніж через 1 місяць) після гострої кишкової або уrogenітальної інфекції. У переважній більшості випадків реактивні артрити асоціюються з гострою кишковою інфекцією, що викликається ентеробактеріями [частіше *Yersinia enterocolitica* (переважно серотипи 0:3, 0:9 та 0:8), *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *S. typhimurium*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri*], і з гострою уrogenітальною інфекцією, що викликається *Chlamydia trachomatis*. Захворювання розвиваються переважно у генетично схильних осіб (носіїв HLA-B27) і відносяться до групи спондилоартритів.

Синдром Рейтера (уретроокулосиновіальний синдром) – варіант реактивного артриту, що характеризується, окрім типового ураження суглобів, такими системними проявами, як кон'юнктивіт і уретрит, а нерідко й іншими, вказаними нижче симптомами. Синдром Рейтера може розвиватися як після уrogenної хламідійної, так і після кишкової інфекції.

**Класифікація.** До групи РеА відносили постентероколітичний, уrogenітальний артрити, а також артрити, що розвиваються після носоглоткової інфекції, при вірусних інфекціях, хворобі Лайма тощо. Разом з тим в останні роки до РеА стали відносити тільки ті артрити, що розвиваються після кишкової та сечостатевої інфекцій та асоціюються з антигеном HLA-B27. Найбільш оптимальною для практичної роботи є класифікація, що поділяє РеА наступним чином:

*За етіологією:*

- постентероколітичні (після перенесеної ієрсиніозної, сальмонельозної, кампілобактерної та шигельозної інфекцій);
- уrogenітальні (*Chlamydia trachomatis*);

*За перебігом:*

- гострі (тривалість первинної суглобової атаки – до 2 місяців);
- затяжні (до 1 року);
- хронічні (понад 1 рік);
- рецидивуючі (при розвитку суглобової атаки після ремісії захворювання тривалістю не менше 6 місяців);

*За ступенем активності:*

- низька (I)
- середня (II)
- висока (III)
- ремісія (0)

за ступенем функціональної недостатності суглобів (ФНС):

I – професійна здатність збережена;

II – професійну здатність втрачено;

III – втрачено здатність до самообслуговування.

До групи *артритів, пов'язаних з інфекцією*, відносяться захворювання, які розвинулися після:

- носоглоткової інфекції;
- вірусних інфекцій;
- уреоплазменої, мікоплазменої, клостридіальної, бериліозної та інших інвазій.

**Клінічні прояви.** Захворюванню можуть передувати скупі симптоми інфекції, що проявляються протягом 4 тижнів перед появою суглобових симптомів.

**1. Загальні симптоми:** погане самопочуття, слабкість і лихоманка.

**2. Ураження опорно-рухового апарату:**

1) переважно біль і набряк окремого суглоба або декількох суглобів, найчастіше нижніх кінцівок (колінних, гомілковостопних, суглобів стоп; дактиліт – симптом пальців-сосисок); артрит є асиметричним, може прогресувати від моноартриту суглоба нижньої кінцівки до верхніх кінцівок і хребта;

2) біль у спині, крижовій ділянці і сідницях, ригідність хребта – симптоми сакроілеїту або спондиліту (приблизно у 50%);

3) біль п'яток, іноді набряк, труднощі при ходьбі – симптоми запалення ділянок прикріплення ахілового сухожилля і підшовного апоневрозу до п'яткової кістки (приблизно у 20%).

**3. Ураження сечостатевої системи:**

1) пухирці, ерозії або плями в основному в отворі уретри, на голівці або тілі статевого члена (так званий кільцеподібний баланіт), частіше при SARA (до 70%), неболючі (якщо неінфіковані) та не залишають рубців;

2) виділення з уретри і болючі сечовипускання (у чоловіків може також спостерігатись простатит, орхіт і епідидиміт, цистит) – симптоми

уретриту або циститу (особливо під час інфекції *C. trachomatis*); приблизно у 80% хворих із SARA й у 10–30% хворих із кишковою інфекцією спостерігається реактивний уретрит;

3) цервіцит або вагініт у жінок із SARA – часто безсимптомні.

#### **4. Ураження шкіри та слизових оболонок:**

1) папульозно-сквамозні висипання з надмірним кератозом підошовної поверхні стоп; часто зміни типу пустульозного запалення долонної поверхні кистей і підошовної поверхні стоп;

2) жовтуваті або сірі плями, потовщення, заглиблення нігтів у формі борозен, піднігтьовий кератоз (в основному при хронічному реактивному артриті);

3) вузлова еритема – переважно при інфекції *Yersinia*;

4) неболючі, блискучі афти на піднебінні, язиці, слизовій оболонці щік та губ.

#### **5. Ураження очей:**

1) кон'юнктивіт, переважно незначної інтенсивності (гіперемія, слъзотеча, рідко набряк повік), часто ранній симптом; переважно минає через тиждень, однак може тривати протягом кількох місяців;

2) гострий передній увеїт (у 10–20% хворих із антигеном HLA-B27) – очний біль з одного боку з гіперемією, слъзотечею, фотофобією і невиразним баченням, що зазвичай минає через 2–4 місяці.

**6. Інші симптоми:** ураження серця (у <10%, в основному у пацієнтів, що тривало хворіють) – порушення провідності та неспецифічні зміни інтервалу ST-T на ЕКГ; може розвинутих недостатність аортального клапана, перикардит або міокардит, запалення висхідної частини аорти; полісерозит; мікроскопічний коліт; менінгіт (дуже рідко).

**7. Типовий перебіг:** декілька років після гострого епізоду зберігається слабкий біль у суглобах або ентезопатія, а приблизно в 30% – рецидивуючий біль крижової ділянки. В 5–20% випадків розвивається хронічна (>1 рік) або рецидивуюча форма. Через 20 років у 14% виявляють синдесмофіти в поперековому відділі хребта, а в 15% хворих – сакроілеїт 3-го або 4-го ступеня. У 20% хворих із реактивним артритом і з HLA-B27 через 10 років розвинеться АС.

**Діагностика.** Важливу роль відіграють правильно зібраний анамнез та використання адекватних лабораторних та інструментальних методів обстеження пацієнтів. Разом з тим клінічна картина практично ніколи не

асоціюються з попередньою перенесеною інфекцією, у зв'язку з чим діагноз захворювання у більшості випадків заснований на клінічних проявах позасуглобового інфекційного процесу, даних анамнезу та результатах лабораторних тестів.

Загальноприйнятих критеріїв діагностики РеА не існує.

◆ РеА належать до групи спондилоартритів (серонегативного спондилоартриту).

◆ Для діагностики РеА вирішальне значення має тимчасовий зв'язок з гострою кишковою або уrogenітальною інфекцією, що викликається певними мікроорганізмами.

◆ Діагноз РеА має підтверджуватися лабораторними даними про перенесену інфекцію.

#### **«Великі» критерії**

Артрит (необхідна наявність двох із трьох характеристик):

- асиметричний;
- ураження обмеженої кількості суглобів (не більше 6), переважно нижніх кінцівок;
- ураження суглобів нижніх кінцівок.

Попередня клінічно виражена інфекція (наявність одного з двох проявів):

- уретрит/цервіцит, що передує артриту у період до 8 тиж;
- ентерит, що передує артриту протягом до 6 тиж.

#### **«Малі» критерії**

• Лабораторне підтвердження тригерних інфекцій, викликаних *Chlamydia trachomatis* або ентеробактеріями (частіше *Yersinia enterocolitica*, *K. pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Schigella flexneri*).

• Найбільш переконливими є позитивні результати виділення *Chlamydia trachomatis* в культурі клітин і виявлення зазначених ентеробактерій при посіві калу. У разі негативних результатів цих досліджень необхідно підтвердження тригерної інфекції декількома різними непрямыми методами (для хламідіозу – пряма імунофлюоресценція, полімеразна ланцюгова реакція, визначення АТ у сироватці крові; для ентеробактерій – визначення АТ в сироватці крові).

**Діагноз певного РеА встановлюють при наявності обох «великих» критеріїв і відповідного «малого» критерію.**

**Діагноз ймовірного РеА встановлюють при наявності обох «великих» критеріїв або при наявності першого «великого» критерію і «малого» критерію.**

Програма лабораторної діагностики при підозрі на РеА включає дослідження периферичної крові та сечі, синовіальної рідини, мазків із уретри, цервікального каналу, кон'юнктив, копрокультур з метою ідентифікації етіологічного фактора. Також використовуються біологічні, культуральні та молекулярно-біологічні дослідження.

Таблиця 1.

Методи дослідження	Урогенітальні РеА	Постентероколітичні РеА
Загальний аналіз крові	Прискорення ШОЕ	Нейтрофільний лейкоцитоз
Аналіз сечі	Леоцитурія	Норма
Гострофазові реакції (СРБ, сіалові кислоти, фібриноген)	Вміст підвищено відповідно до активності захворювання	Вміст підвищено відповідно до активності захворювання
Ревматоїдний фактор	Відсутні	Відсутні
Антинуклеарні антитіла	Відсутні	Відсутні
Антиген HLA-B27	Виявляється у 80 – 90 % випадків	Виявляється у 70% випадків
Мікроскопія мазків з уретри, цервікального каналу, кон'юнктив	Виявлення хламідій	Результат негативний
Посів калу на дизгрупу	Результат негативний	Висів патогенної мікрофлори
Серологічне дослідження (РНГА з ієрсиніями,	Результат негативний	Виявлення антитіл в діагностичному титрі (1:200 та вище)



сальмонелами, шигелами, кампілобактером)		
Реакція імунофлюоресценції (пряма та непряма)	Виявлення антигенів хламідій у сироватці крові та синовіальній рідині	Результат негативний
Імуноферментний аналіз	Виявлення хламідійних антитіл (Ig різноманітних класів) у сироватці крові та синовіальній рідині	Результат негативний
Серологічні методи (РСК з хламідійним антигеном)	Виявлення антитіл до хламідій у діагностичному титрі (1:64 та вище)	Результат негативний
Культуральні методи	Виділення <i>S.</i> <i>trachomatis</i> до культури кліток <i>in</i> <i>vitro</i>	Результат негативний
Молекулярно- біологічні методи	Виявлення хламідійної ДНК (РНК)	Виявлення ДНК причинних мікроорганізмів
Дослідження синовіальної рідини	Нейтрофільний лейкоцитоз при гострому перебігу, переважання лімфоцитів і моноцитів при хронічних формах; зниження в'язкості СР; підвищення рівня білка і комплементу	
Ректороманоскопія, фіброколоноскопія	Запальні зміни товстої кишки виявляються у 25% хворих	Гістологічна картина гострого або хронічного запалення товстої кишки
Рентгенологічне	Набряк навколосуглобових тканин;	

дослідження	кістоподібна перебудова епіфізів; наволоосуглобовий остеопороз; одиничні ерозії при хронічних формах РеА; періостит; ентезит; спондиліт; сакроілеїт (частіше однобічний)
-------------	---

У деяких хворих на постентероколітичні РеА при посіві калу на дизгрупу може виявлятися патогенна мікрофлора. При серологічному дослідженні на антитіла в РНГА до ієрсиній (сальмонел, шигел, *Campylobacter*) визначаються відповідні антитіла в діагностичних титрах (1:200 і вище).

Бактеріоскопія клінічного матеріалу від хворого на уrogenітальний РеА (виділень з уретри, цервікального каналу, кон'юнктив) в деяких випадках дозволяє виявити цитоплазматичні включення хламідій (тільця Хальберстадтера – Провачека) – великі ретикулярні тільця (забарвлюється в синій колір за Романовським – Гімзою) і/або дрібні елементарні тільця (фарбуються у фіолетово-червоний колір).

Найбільш поширеними імунологічними методами діагностики хламідійної інфекції є реакція імунофлюоресценції (пряма і непряма), заснована на взаємодії хламідійних антитіл з родоспецифічними хламідійними антигенами, й імуноферментний аналіз. Перший метод в даний час широко використовується для лабораторної діагностики уrogenітального хламідіозу, однак відрізняється невисокою специфічністю і чутливістю. Імуноферментний метод дозволяє визначати наявність хламідійних антитіл у сироватці крові хворого (імуноглобулінів різних класів), він зручний для скринінгових досліджень, але його результати багато в чому залежать від якості тест-систем. При цьому в ранній фазі імунної відповіді (гостра стадія) у хворих виявляються, як правило, антитіла класу IgM. Пік концентрації припадає на 2-й тиждень інфекції, потім титр поступово знижується і через 2,5 – 3 міс. специфічні IgM в крові не виявляються. Антитіла класу IgG починають виявлятися приблизно через місяць після початку захворювання і можуть виявлятися на низькому рівні протягом багатьох років. IgA-антитіла з'являються в крові в кінці першого місяця інфекції і виявляються до тих пір, поки хламідійний антиген залишається доступним для імунокомпетентних клітин.

Серологічна діагностика хламідійної інфекції утруднена через наявність у хворих недостатньо напруженої імунної відповіді внаслідок

низької імуногенності хламідій. Разом з тим використання реакції зв'язування комплементу в пацієнтів з хронічними варіантами перебігу захворювання може підтвердити діагноз, який вважається позитивним тільки при значенні титру антитіл  $> 1:64$ .

Культуральний метод дає можливість виділяти збудник у культурі клітин *in vitro* і в даний час вважається «золотим стандартом» лабораторного виявлення хламідій. Разом з тим ця методика трудомістка, відносно дорога, а отримання результатів відстрочено до 72 год. Крім того, діагностична цінність цього методу знижується у хворих з хронічними варіантами захворювання, які багаторазово отримують курси антибактеріальної терапії.

Серед молекулярно-біологічних методів дослідження найбільш часто використовується метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР-аналіз), в основі якого лежить багаторазове збільшення чкількості копій специфічної ділянки хламідійної ДНК (РНК). Метод дає можливість визначати антигени збудника в різному клінічному матеріалі (кров, сироватка, синовіальна рідина, слина, виділення з уретри/цервікального каналу, еякулята і ін.). Даний метод є відносно недорогим, а з урахуванням його високої чутливості і специфічності він по праву займає лідируюче місце в лабораторній діагностиці.

Разом з тим до інтерпретації результатів ПЛР-аналізу необхідно підходити критично. Це пов'язано з тим, що за допомогою цього методу можна визначити тільки невелику частину генома хламідії, що часто не є абсолютним критерієм життєздатності мікроорганізму. Зокрема, в літературі є відомості про те, що застосування панбактеріальних 16S РНК-праймерів дозволило ідентифікувати в синовіальній рідині хворих на РеА, остеоартроз, а також здорових осіб фрагменти нуклеїнових кислот одного або декількох мікроорганізмів, у тому числі і тих, які у звичайних умовах не викликають запалення суглобів. Цей факт підтверджує існуючі точки зору про відсутність абсолютної стерильності суглобів у нормі, а також свідчить про можливий випадковий занос в суглобову порожнину фрагментів мікробів – «свідків» перенесеної інфекції. Слід враховувати і той факт, що хламідійна ДНК може виявлятися у пацієнтів ще тривалий час після закінчення курсу антибактеріальної терапії, у зв'язку з чим позитивні результати ПЛР-аналізу можуть бути причиною гіпердіагностики хламідіозу.

Таким чином, для ідентифікації збудника ReA переважно послідовно використовувати декілька діагностичних методів: для визначення антигенів хламідій – імунофлюоресцентний метод або ПЛР-аналіз, для визначення титрів антитіл до хламідій – імуноферментний аналіз, при контролі ефективності лікування краще використовувати культуральний метод.

Рентгенологічно на ранніх етапах хвороби зазвичай не виявляється будь-яких змін з боку суглобів, за винятком ознак набряку навколосуглобових м'яких тканин і синовіту. У більш пізні терміни виявляються періостит, кістоподібна перебудова в епіфізах кісток, кісткові розростання в місцях прикріплення ахіллового сухожилля і підошовної фасції. Навколосуглобовий остеопороз розвивається при тривалому запальному процесі в суглобах. Ерозивні ураження суглобових поверхонь зустрічаються, як правило, при хронічних варіантах перебігу ReA у HLA-B27<sup>+</sup>-хворих, частіше при синдромі Рейтера.

При хронічному перебігу ReA у 25% HLA-B27<sup>+</sup>-хворих спостерігається асиметричне ураження клубово-крижових зчленувань. При рентгенографії хребта у 20% хворих виявляються ознаки спондиліту, ентезиту, іноді – анкілозу з формуванням великих некрайових синдесмофітів.

З нових діагностичних методів все частіше стали застосовувати комп'ютерну томографію і ЯМР-томографію. Використання цих методів дозволяє виявляти зміни кісток і навколосуглобових тканин, візуалізація яких при виконанні звичайної рентгенографії є неможливою.

Для діагностики синовіту і виявлення патологічних змін у кістках скелета застосовується сцинтиграфія – метод променевої діагностики, заснований на оцінці розподілу радіофармацевтичного препарату технецію <sup>99m</sup>Tc в досліджуваному органі чи тканині. У разі активного запалення синовіальної оболонки суглоба при ReA відзначається підвищене дифузне накопичення <sup>99m</sup>Tc в цій зоні, при сакроілеїті – гіперфіксація його в ділянці клубово-крижового зчленування. Метод сцинтиграфії суглобів характеризується високою чутливістю і в багатьох випадках дозволяє виявити зміни значно раніше порівняно з рентгенологічним методом.

В останні роки для дослідження суглобів більш широко стали застосовувати метод ультразвукового сканування суглобів. З його допомогою можна візуалізувати ті анатомічні структури, які погано доступні дослідженню іншими методами. Ультразвукове сканування

дозволяє діагностувати мінімальний суглобовий випіт, визначати в динаміці стан синовіальної оболонки, хряща і суглобової капсули, дає можливість виявити зміни п'яtkової кістки, ущільнення сухожилів, прилеглих м'язів тощо.

Для діагностики характеру ураження суглобів використовуються і інвазивні методи, зокрема артроскопія. Найбільш часто артроскопія проводиться при ураженні колінного суглоба, який зручний для даної процедури завдяки своїм анатомічним особливостям. Для огляду доступні синовіальна оболонка, суглобовий хрящ, верхня поверхня менісків, передня і задня хрестоподібні зв'язки. При хронічному синовіті спостерігається потовщення і гіперемія синовіальної оболонки, ворсини втрачають свою прозорість і збільшуються в розмірах. Нерідко в порожнині суглоба візуалізуються згустки що вільно лежать або фіксовані на синовіальній оболонці фібрину або хрящовий детрит.

Крім огляду суглоба, при проведенні артроскопії є можливість виконати біопсію тканин суглоба з подальшим морфологічним дослідженням. При мікроскопічному дослідженні отриманого матеріалу в ряді випадків вдається ідентифікувати етіологічний фактор (хламідії), а при використанні імунофлюоресцентних методів – антигенний матеріал, що входить до складу імунних комплексів.

Слід підкреслити, що артроскопія може використовуватися не тільки з діагностичною, а й лікувальною метою. Так, інтенсивне зрошення суглоба фізіологічним розчином хлориду натрію з подальшим введенням глюкокортикоїдів (дипроспана) дозволяє домогтися швидкого купірування активності запального процесу.

У ряді випадків для діагностики позасуглобових проявів у хворих на РеА використовують ректоромано- або фіброколоноскопію, при цьому у більшості хворих на постентероколітичний РеА нерідко виявляється картина гострого або хронічного коліту.

Систематизація результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень дозволила сформулювати такі діагностичні критерії реактивних артритів:

- розвиток захворювання переважно в осіб молодого віку (25 – 40 років);
- більш частий розвиток РеА в осіб чоловічої статі (співвідношення чоловіків і жінок дорівнює 20:1), в той час як синдром Рейтера

зустрічається практично з однаковою частотою (співвідношення чоловіків і жінок дорівнює 1:1);

- хронологічний зв'язок захворювання з урогенітальною або кишковою інфекцією (через 1 – 6 тиж. після її клінічних проявів);
- асептичний асиметричний артрит «сходового» типу з кращою локалізацією в суглобах нижніх кінцівок і частим залученням до процесу сухожильно-зв'язкового апарату, бурс і фасцій (ахілобурсит, підп'ятковий бурсит, подошовний фасциїт тощо);
- характерними є позасуглобні прояви – кератодермія, афтозний процес у порожнині рота, циркулярний баланіт, баланопостит та ін.;
- серонегативність (відсутність у сироватці крові ревматоїдного фактора);
- часта асоціація захворювання з наявністю у хворих антигену HLA-B27;
- часте залучення в патологічний процес клубово-крижового зчленування і хребта;
- виявлення за допомогою бактеріологічних, серологічних, культуральних, імунологічних та молекулярно-біологічних методів дослідження причинних мікроорганізмів або їх антигенів.

**Диференційна діагностика.** У зв'язку з тим, що інфекція при ReA часто має стертий або безсимптомний перебіг, диференційна діагностика захворювання проводиться з групою запальних артритів, при яких спостерігається моно- або олігоартрит нижніх кінцівок, – ревматоїдним артритом, псоріатичним, подагричним артритами, анкілозуючим спондилоартритом тощо.

*Ревматоїдний артрит.* Захворювання зустрічається переважно в жінок у віці 45 років і старше. У початковому періоді характерно симетричне ураження дрібних суглобів кистей і стоп, потім у процес можуть залучатися променезап'ясткові, ліктьові, колінні і гомілковостопні суглоби. Важливими діагностичними симптомами ревматоїдного артрити (РА) є ранкова скутість більше 1 год, збільшення ШОЕ, наявність діагностичних титрів ревматоїдного фактора, високий рівень С-реактивного білка, імуноглобулінів і циркулюючих імунних комплексів. Для діагностики захворювання важливе значення має характерна рентгенологічна картина (навколосуглобовий остеопороз,

кістоподібна перебудова кісткової тканини, звуження суглобових щілин і наявність узур). Крім суглобового синдрому, у хворих на РА спостерігаються і системні прояви – лихоманка, зниження маси тіла, периферична лімфаденопатія, спленомегалія, ураження шкіри, легенів, нирок, очей, анемічний синдром, тромбоцитоз та ін.

Діагностичні труднощі виникають у разі «раннього» РА, при цьому абсолютно специфічних лабораторних тестів, за допомогою яких можна було б провести диференційну діагностику між ревматоїдним і реактивним артритом, не існує, за винятком антифілагринових антитіл, які є специфічними для РА. Діагностичними критеріями «раннього» РА є 3 і більше припухлих суглобів, артрит проксимальних міжфалангових/п'ястково-фалангових суглобів, ранкова скутість 30 хв і більше. Особливістю перебігу «раннього» РА є те, що рентгенологічні зміни суглобів можуть спостерігатися ще до розвитку вираженої маніфестації захворювання.

*Анкілозуючий спондилоартрит (хвороба Бехтерева).* Дебют захворювання в молодому віці, чоловіки хворіють значно частіше, ніж жінки. Початок поступовий з появи характерних скарг на болі і скутість у поперековій ділянці, які посилюються в ранкові години і зменшуються після фізичних вправ і гарячого душу. В подальшому процес поширюється на розташовані вище відділи хребта, розвивається його тугорухливість. Об'єктивно визначається згладження або повне зникнення поперекового лордозу, виявляються позитивні симптоми Кушелевського, Форестьє, Шобера і Томайера. Рентгенологічно діагностуються ознаки двостороннього сакроілеїту, спондиліту, при тривалому перебігу – «квадратизація» хребців, хребет набуває вигляду «бамбукової палиці». Діагностичні труднощі виникають у тому випадку, якщо дебют захворювання характеризується появою болів у суглобах нижніх кінцівок (ентезопатія), що при наявності антигену HLA-B27 вимагає виключення РеА. Характерна клінічна і рентгенологічна картина, негативний тест на хламідії і збудники кишкових інфекцій дозволяють виключити РеА.

*Для псоріатичного артриту* характерним є суглобовий синдром, однак уражаються не великі суглоби нижніх кінцівок, а дистальні міжфалангові суглоби кистей і стоп, при цьому нерідко спостерігається осьовий тип ураження (три суглоба одного пальця). Характерною ознакою є типові псоріатичні зміни шкіри, ураження ніг, а також «муміфікація» рук і «колбасоподібна» форма пальців. Крім того, для псоріатичного артрити

характерний розвиток суглобових деформацій, рентгенологічно діагностується остеоліз і деструкція кісток, сакроілеїт, розвиток паравертебральних осифікацій.

*Подагричний артрит* частіше зустрічається у чоловіків у віці 40-50 років. Характерними ознаками захворювання є гіперурикемія (рівень сечової кислоти в крові у чоловіків – вище 0,42 ммоль/л і у жінок 0,36 ммоль/л), типова гостра суглобова атака з ураженням пальця стопи, гомілковостопних і променезап'ясткових суглобів. При хронічному перебігу подагри в ділянці вушних раковин і навколосуглобових ділянках формуються тофуси, рентгенологічно виявляються дефекти кісткової тканини в епіфізах кісток за типом «пробійників», нерідко розвивається подагрична нефропатія. У синовіальній рідині та біоптатах синовіальної оболонки суглобів у хворих на подагру виявляються кристали сечової кислоти.

*Для хвороби Бехчета* характерними є рецидивні афтозні виразки порожнини рота, ураження очей (передній і задній увеїт), суглобовий синдром за типом моно- або олігоартриту з переважним ураженням великих суглобів верхніх і нижніх кінцівок (артрит, як правило, неерозивний), різноманітні шкірні прояви (вузлувата еритема, папульозні і пустульозні висипи тощо), неврологічні розлади, тромбози поверхневих і глибоких вен нижніх кінцівок. При проведенні диференційної діагностики необхідно враховувати, що при хворобі Бехчета виразки на слизових оболонках порожнини рота і статевих органів надзвичайно болючі і багаторазово рецидивують, у той час як при РеА вони безболісні. Різний і характер ураження очей: при РеА – це кон'юнктивіт, а при хворобі Бехчета – увеїт. Перенесена сечостатева або кишкова інфекція за 2 – 4 тижні до появи перших ознак артрити свідчить на користь РеА.

*Хвороба Лайма (лаймовський бореліоз)* – інфекційне природно-осередкове захворювання, що викликається спірохетами роду борелій, що передається іксодовими кліщами. Після проникнення борелій у шкіру в місці укусу кліща з'являється еритема, що має відцентрове зростання (кліщова мігруюча еритема), в подальшому може статися дисемінація збудника з первинного вогнища. Для захворювання характерне ураження суглобів, зв'язок і м'язів (артрит, артралгії, тендиніт, міозит, ентезопатії, фіброзит) і різноманітні системні прояви з ураженням шкіри, нервової системи, серця, печінки, очей тощо.



Неврологічні розлади свідчать як про ураження центральної (менінгіт, енцефаліт, мієліт, енцефалопатія), так і периферичної нервової системи (краніальні нейропатії, радикулопатії та ін.). Найбільш типовою ознакою ураження серця, що розвиваються через 3 – 12 тижнів від початку захворювання, є атріовентрикулярна блокада різного ступеня вираженості.

*Гонококовий артрит* частіше зустрічається у жінок, перебіг захворювання гострий з лихоманкою і ознобами, характерне ураження великих суглобів нижніх і верхніх кінцівок, можлива виразка слизових оболонок порожнини рота і статевих органів. Як правило, не буває ураження очей, клубово-крижового зчленування, не виявляється антиген HLA-B27. Діагноз вважається доведеним при виявленні гонококової інфекції і швидкому зворотному розвитку артриту під впливом терапії антибіотиками пеніцилінового ряду.

Орієнтовне формулювання діагнозу:

- 1) реактивний артрит, постентероколітичний, з ураженням гомілковостопних суглобів, гострий перебіг, II ступінь активності, ФНС I;
- 2) реактивний артрит хламідійної етіології з ураженням дрібних суглобів стоп і правого гомілковостопного суглоба, правого ілеосакрального зчленування, хронічний перебіг, II ступінь активності, ФНС II;
- 3) реактивний артрит хламідійної етіології з системними проявами (лихоманка, анемія, лімфаденопатія, зниження маси тіла), рецидивуючий перебіг, III ступінь активності, ФНС II.

**Лікування.** Хворі на реактивний артрит, уперше виявлений або в періоді загострення, підлягають стаціонарному лікуванню в спеціалізованих ревматологічних відділеннях обласних чи міських лікарень. Хворі на реактивний артрит у період ремісії захворювання за умови призначення адекватної терапії можуть знаходитися під наглядом лікаря-ревматолога за місцем проживання в районних поліклініках.

**Орієнтовна тривалість лікування у стаціонарних умовах** (спеціалізовані ревматологічні відділення) – 10 – 14 діб за умови визначення етіологічного фактора, підбору адекватної ефективної фармакотерапевтичної програми, поліпшення клінічних та лабораторних ознак захворювання.

1. Етіотропна терапія (при хламідійному артриті протягом 10-30 діб):

а) тетрацикліни (тетрациклін по 2 мг/доб, метациклін (рондоміцин) по 0,9 мг/доб, доксициклін (вібраміцин) по 0,3 мг/доб, міноциклін (міноцин) по 0,2 мг/доб);

б) макроліди (еритроміцин по 2,0 мг/доб, спіраміцин по 9 млн ОД/доб, рокситроміцин по 0,3 мг/доб, кларитроміцин по 0,5 мг/доб);

в) фторхінолони (ципрофлоксацин по 0,5 мг/доб, офлоксацин по 0,6 мг/доб, ломефлоксацин по 0,8 мг/доб).

2. НПЗП (диклофенак всередину 100 мг 3 рази на день, напроксен всередину 500 мг 2 рази/день, ібупрофен всередину 400 мг 4 рази на день, німесулід всередину 100 мг 2 рази на день, мелоксикам всередину 7,5 – 15 мг в 1 прийом, целекоксиб всередину 200 мг в 1 прийом). Також можна наносити на шкіру місцево у вигляді мазі або гелю.

3. Глюкокортикостероїди переважно локально.

У виняткових випадках системно вводять ГКС курсом при важкому перебігу та наявності несуглобових проявів.

4. Базові препарати (при хронізації артриту).

5. Препарати системної ензимотерапії.

6. Еубіотики (при вираженому дисбактеріозі).

### **Критерії ефективності та очікувані результати лікування**

1. Нормалізація або зменшення клінічних проявів захворювання.
2. Відсутність збудника у мазках, посівах; відсутність або зниження титру специфічних антитіл у сироватці крові.

**Профілактика.** Загальні гігієнічні заходи профілактики кишкових інфекцій, а також попередження зараження уrogenітальним хламідіозом через презерватив. Ці заходи профілактики особливо важливі у пацієнтів, які раніше перенесли РеА, а також у всіх пацієнтів з спондилоартритами.

У разі РеА, що викликається хламідіями, необхідним заходом профілактики є обстеження на хламідіоз і, при необхідності, лікування статевих партнерів.

**Прогноз.** Загалом добрий; у більшості випадків захворювання минає, навіть у хворих із важкими змінами. Випадки смерті бувають вкрай рідко, пов'язані з ураженням серця або вторинним амілоїдозом (внаслідок важкого і тривалого запалення). Приблизно у 15% хворих внаслідок агресивного перебігу захворювання з ураженням суглобів нижніх кінцівок, крижово-клубових суглобів або суглобів хребта розвивається рухова інвалідизація. Внаслідок неадекватно лікованого або рецидивуючого гострого переднього увеїту (рідко) розвивається катаракта і сліпота.

### Тести

1. Яке ураження характерне для реактивних артритів:
  - A. Ураження перших плесново-фалангових суглобів.
  - B. Симетричне ураження суглобів кистей.
  - C. Ураження суглобів та хребта.
  - D. Осьове ураження суглобів пальців кистей та стоп.
  - E. Периферичне, асиметричне, олігоартикулярне, нижні кінцівки, особливо колінні та гомілковостопні.
  
2. Реактивні артрити тісно пов'язані з наступним:
  - A. Антиген гістосумісності HLA-B27.
  - B. HBs-антигенемія.
  - C. Ревматоїдний фактор.
  - D. Виявлення маркерів гепатиту С.
  - E. Антиген HLA-BW52.
  
3. До HLA-B27-асоційованих артритів відносяться всі перераховані, крім:
  - A. Стрептококового артрити.

В. Сальмонельозного артрити.

С. Шігельозного артрити.

Д. Іерсиніозного артрити.

Е. Хламідійного артрити.

4. До HLA-B27-незалежних артритів відносяться всі перераховані, крім:

А. Бруцельозного артрити.

В. Гонококового артрити.

С. Стрептококового артрити.

Д. Іерсиніозного артрити.

Е. Вірусного артрити.

5. У якому випадку в лікувальний комплекс при реактивному артриті включають ГКС системно?

А. При рецидивуванні та хронізації артрити.

В. При високій активності та наявності ураження очей.

С. У випадку неефективності НПЗП.

Д. При важкому перебігу та наявності позасуглобових проявів.

Е. У випадку неефективності внутрішньосуглобового застосування.

### **Контрольні питання**

1. Етіологія та патогенез реактивних артритів.

2. Сучасна класифікація реактивних артритів.
3. Клініка та діагностика реактивних артритів.
4. Принципи лікування. Тактика ведення хворих при реактивних артритах.
5. Профілактика реактивних артритів.

### Список літератури

1. Ревматология: учеб. пособие / под ред. Н.А. Шостак. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2012.
2. Биологическая терапия в ревматологии / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. - Москва: Практическая медицина, 2015. – 304 с.
3. Внутренние болезни: учеб. в 2 т./ под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. – 2-е издание, испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-медиа, – 2012.-Т.2. – 5 92 с.
4. Наказ № 676 від 12.10.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія».

## РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

### 1. Визначення

Перше описання РА, визнане сучасною медициною, з'явилося в дисертації Августина Якоба Лендре-Бовуа у 1800 році, в якій він описав симптоми та ознаки того, що ми зараз називаємо РА. Також, існує живописне свідчення про хворобу в європейських картинах, що належать до 1631. Однак термін РА з'явився лише у 1859 році, коли Альфред Гаррод дав хворобі цю назву. Його робота відрізняла РА від подагри, а також класифікувала РА як особливий стан.

На сьогоднішній день, ревматоїдний артрит (РА) це імунно-запальне (аутоімунне) ревматичне захворювання (ІВРЗ) невідомої етіології, характеризується хронічним ерозивним артритом і системним ураженням внутрішніх органів, призводить до ранньої інвалідності і скорочення тривалості життя пацієнтів. Відноситься до найбільш поширених захворювань, які становлять не тільки медичну, а й соціально-економічну проблему, оскільки займає одне з лідируючих місць серед причин тимчасової та стійкої втрати працездатності населення.

Відомо, що 1,4 % всього населення в Україні страждає на РА, що становить близько 700 тис. осіб. Динаміка показників захворюваності та поширеності РА зростає, це може бути пов'язано із підвищенням його виявлення.

РА значно більше поширений серед жінок, причому приблизно в 2,5 рази більше ніж серед чоловіків. Симптоми РА можуть починатися в будь-якому віці. У жінок початок захворювання, як правило, становить від 30 до 60 років; у чоловіків РА починається пізніше. Хвороба, як правило, триває протягом усього життя. Середній вік пацієнта з РА становить 67 років. Точна причина РА невідома. З генетичної точки зору, відомо, що родичі першого ступеня подвоюють ризик розвитку РА.

### 2. Класифікація РА за тривалістю:

Серед пацієнтів з вперше виниклим запальним захворюванням суглобів виділяють:

- **Дуже ранній РА** - стан з тривалістю симптоматики 3-6 місяців (потенційно оборотний стан).

- **Ранній РА**, або «ранній сталий РА» - перші 1-2 роки хвороби (коли можна визначити перші ознаки прогресування хвороби, такі як наявність або відсутність типового виразкового процесу в суглобах).
- **Недиференційований артрит** (в даний час застосовується термін «недиференційований периферичний артрит» - НПА) - запальне ураження одного або суглобів, яке не може бути віднесено (на даний момент) до будь-якої певної нозологічної форми, тобто не відповідає класифікаційним критеріям РА або будь-якого іншого захворювання. Близько 1/3 хворих НПА розвивають РА протягом 1 року спостереження.

**Сучасна Робоча класифікація РА була затверджена на Пленумі ревматологів і ортопедів-травматологів України в 2003 році і включає в себе:**

**1) Клініко-імунологічну характеристику:**

**Серопозитивний РА:** поліартрит; ревматоїдний васкуліт (дигітальний артеріїт, хронічні виразки шкіри, синдром Рейно та ін.); ревматоїдні вузлики; полінейропатія; ревматоїдна хвороба легень (альвеоліт, ревматоїдна легеня); синдром Фелті.

**Серонегативном РА:** поліартрит; синдром Стіла у дорослих.

**2) Ступінь активності РА:** 0 - ремісія; I - низька; II – середня; III - висока. Визначається за тривалістю ранкової скутості, за оцінкою больового синдрому, рівнем ШОЕ і СРБ (таблиця 2).

**3) Морфологічна стадія РА:** I. Синовит (гострий, підгострий, хронічний). II. Продуктивно-дистрофічний. III. Анкілозування.

**4) Рентгенологічна стадія РА за Штейнброчером:** I – навколо суглобовий остеопороз; II - остеопороз + звуження суглобової щілини (можуть бути поодинокі узури); III - те ж саме + множинні узури; IV – те ж саме + кістковий анкілоз.

**5) Функціональна активність РА:** 1- життєво необхідні маніпуляції виконуються без труднощів; 2 - з труднощами; 3 - зі сторонньою допомогою.

Таблиця 2

**Ступінь активності РА**

Показник	Ступінь активності			
	0	I	II	III
Утрішня скутість	ні	30-60 хв.	До 12 год. дня	Протягом дня

Біль, ВАШ (см)	нет	До 3	4-6	> 6
ШОЕ, мм/год	< 15	16-30	31-45	> 40
СРБ, од.	< 1	<2	<3	> 3

### 3. Етіологія і патогенез

#### 3 основні чинники (ревматологічна тріада):

##### 1. Генетична схильність:

- Спадкова схильність до аутоімунних реакцій.
- Частіше зустрічається у носіїв певного антигена класу МНС II: HLA - DR1, DR4

##### 2. Інфекційний чинник:

Гіпотетичні тригери ревматичних захворювань: віруси паротиту, кору, респираторно- синцитіальної інфекції, вірус гепатиту В, віруси герпесу, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Бара, ретровіруси.

##### 3. Пусковий чинник (переохолодження, гіперінсоляція, інтоксикації, мутагенні медикаменти, ендокринопатії, стреси і т. д.).

Існують дані, що годування грудьми впродовж 24 місяців і довше знижує ризик розвитку РА удвічі.

Етіологія і патогенез РА є комплексними, за участю багатьох типів клітин, серед яких є макрофаги, Т- і В-клітини, фібробласти, хондроцити і дендритні клітини. Незважаючи на добре відому роль багатьох генів та епігенетичних модифікацій у розвитку та еволюції захворювання, в більшості пацієнтів з РА не існує чіткого чинника.

Фактори навколишнього середовища, які беруть участь в патогенезі РА це сигаретний дим, промислові забруднювачі, такі як кристали кремнію, захворювання кишечника, легенів і мікробіоти ротової порожнини, деякі специфічні бактеріальні і вірусні інфекційні агенти та їх компоненти.

У початковій стадії захворювання існують якісні і кількісні порушення пептидного цитруліну, а також інших модифікацій білків, а потім слідує активація макрофагів, дендритних клітин і фібробластів. Існують дані, що цим процесам сприяють деякі мікроорганізми.

На другому етапі антиген-презентуючі клітини (макрофаги і дендритні клітини) викликають специфічну гуморальну реакцію В-клітин,



що призводить до специфічного продукування антитіл та аутореактивності Т-клітин. Спадкові та набуті дефекти Т і В-клітинних реакцій, викликають повторну активацію вродженого імунітету (втрату толерантності), хронічне аутоімунне запалення, в першу чергу синовіальних мембран, і розвиток клітинного пануса.

Патологічна активація остеокластів і вивільнення імунною системою ефекторних молекул та протеолітичних ферментів пошкоджують склад і структуру хряща, кістки і сухожилля. Стійкі запалення є результатом багатьох системних і позасуглобових проявів РА з пошкодженням практично всіх органів і систем, таких як ревматоїдна легеня, кардит, васкуліт, кахексія, анемія, прискорений розвиток атеросклерозу, інфаркту міокарда та цереброваскулярних судинних захворювань, лімфоми, остеопорозу, депресії тощо. Накопичені ускладнення та супутні захворювання, нарешті, призводять до перешкод, соціальної дисфункції та передчасної смерті.

#### **4. Клінічні прояви**

У більшості випадків захворювання починається з поліартриту, рідше з моно-і олігоартриту, іноді прояви артрити можуть бути виражені помірно, а переважають артралгії, ранкова скутість в суглобах, погіршення загального стану, слабкість, схуднення, субфебрильна температура, лімфаденопатія, які можуть передувати клінічно вираженого ураження суглобів.

#### **Терміни появи основних рентгенологічних симптомів РА:**

1. При гострому початку і активному перебігу РА навколосуглобових остеопороз і поодинокі кісти можуть бути виявлені протягом 1 місяця захворювання; множинні кісти і звуження суглобових щілин від 3 до 6 місяців; перша ерозія протягом 1 року захворювання

2. Більш типовим вважається поява перших симптомів через кілька місяців (до 1 року) від початку захворювання; ерозії на 2-3 рік від початку захворювання

3. Кістковий анкілоз суглобів зап'ясть може бути виявлений через 10 і більше років (в залежності від перебігу ерозивного артрити в суглобах зап'ясть).

#### **4. Діагностика РА**

У зв'язку з тим, що діагноз РА повинен бути верифікований фахівцем-ревматологом, ключовим фактором при ранній діагностиці є якомога більш раннє направлення хворого до ревматолога. Для лікарів

загальної практики рекомендується застосування Критеріїв клінічного підозри на РА EULAR з метою відбору пацієнтів на консультацію ревматолога (в модифікації):

- достовірно визначається при огляді припухлість хоча б одного периферичного суглоба
- позитивний симптом «стиснення» кистей і / або стоп
- ранкова скутість тривалістю 30 хвилин і більше.

Для верифікації діагнозу рекомендується застосування **Класифікаційних критеріїв ревматоїдного артрити АСR / EULAR 2010, 2013 г. (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria).**

Для того щоб поставити діагноз РА за новими критеріями, лікар повинен виконати три умови.

- визначити наявність у хворого хоча б одного припухлі суглоба за даними фізикального огляду.
- виключити інші захворювання, які можуть супроводжуватися запальними змінами суглобів.
- набрати як мінімум 6 балів з 10 можливих за 4 позиціях, що описує особливості картини хвороби у даного пацієнта (таблиця 1).

**Таблиця 1.**

**Класифікаційні критерії РА АСR / EULAR 2010, 2013 р.**

	Бали
<b>А. Клінічні ознаки ураження суглобів (припухлість та / або болючість при об'єктивному дослідженні) (0-5 балів)</b>	
1 великий суглоб	0
2-10 великих суглобів	1
1-3 дрібних суглоба (великі суглоби не враховуються)	2
4-10 дрібних суглобів (великі суглоби не враховуються)	3
> 10 суглобів (як мінімум 1 невеликий суглоб)	5
<b>В. Тести на РФ і АЦЦП (0-3 бали, потрібно як мінімум 1 тест)</b>	
-негативних	0
- Слабо позитивні для РФ або АЦЦП (перевищують верхню межу норми, але не більше, ніж в 3 рази)	2
- Високо позитивні для РФ або АЦЦП (більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми)	3
<b>С. Гострофазових показники (0-1 бал, потрібно як мінімум 1 тест)</b>	
- Нормальні значення ШОЕ і СРБ	0

- Підвищення ШОЕ або СРБ	1
D. Тривалість синовіту (0-1 бал)	
<6 тижнів	0
≥6 тижнів	1

РФ - ревматоїдний фактор

АЦЦП - антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

СРБ - С-реактивний білок

Оцінювання результату: якщо сума балів дорівнює а бо перевищує 6 – діагноз РА вважається верифікованим.

**Необхідні обстеження для встановлення діагнозу, згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на ревматоїдний артрит, що був затверджений Наказом МОЗ України 11.04.2014 № 263:**

**Обов'язкові:**

1.1. Збір анамнестичних даних, спрямований на:

- визначення тривалості симптомів хвороби;
- визначення числа болючих суглобів (ЧБС) та числа припухлих суглобів (ЧПС);
- виявлення сімейного анамнезу захворювання на РА чи інше системне ревматичне захворювання.

1.2. Фізикальний огляд, спрямований на виявлення ознак РА, в т.ч. визначення ЧБС та ЧПС.

1.3. Лабораторне дослідження крові:

1.3.1. Розгорнутий загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням ШОЕ;

1.3.2. Визначення РФ та/або АЦЦП;

1.3.3. Визначення рівня СРБ;

1.3.4. Визначення рівня загального холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ);

1.3.5. Визначення маркерів вірусних гепатитів.

**1.5. Консультація:**

1.5.1. Хірурга – за необхідності хірургічного лікування;

1.5.2. Ортопеда-травматолога – за необхідності застосування ортезів;

1.5.3. Кардіолога – за наявності захворювань серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця тощо)

- 1.5.3. Фтизіатра – за наявності ознак латентного туберкульозу;
- 1.5.4. Невропатолога, нейрохірурга – за наявності захворювань шийного відділу хребта, наявності неврологічних розладів;
- 1.5.5. Офтальмолога – за наявності склериту та ін. за показаннями.

**Бажані:**

- 1.6. УЗД суглобів.
- 1.7. МРТ суглобів.
- 1.8. Рентгенденситометрія кісток.

**6. Диференційна діагностика**

У багатьох випадках, особливо на початку розвитку патологічного процесу, при неоднозначних результатах лабораторно-інструментального обстеження необхідно проводити диференційну діагностику.

**Реактивні артрити**, у тому числі синдром Рейтера, розвиваються переважно у чоловіків у віці 20-35 років після перенесеної сечостатевої або кишкової інфекції. Суглобовий синдром характеризується несиметричним висхідним ураженням суглобів нижніх кінцівок, частим розвитком ахілобурситу або болю в п'яткових кістках. Залучаються окремі пальці стоп, нерідко великий палець, з дифузним набряком та багряним або багряно-синюшним забарвленням шкіри над ураженим суглобом. Може спостерігатися однобічний сакроілеїт і ураження середньо-грудного відділу хребта. Суглобовий синдром часто супроводжують уретрит, кон'юнктивіт, папульозний висип, кератодермія підошов і ураження слизових оболонок. При обстеженні виявляється урогенітальний хламідіоз або кишкова інфекція, зазвичай сальмонельоз, шигельоз або ієрсиніоз. У крові і синовіальній рідині не визначаються РФ і анти-ЦЦП, при HLA-типіванні не менше, ніж у половини хворих, виявляється антиген В27.

**Хвороба Бехтерева** також є захворюванням майже виключно чоловіків молодого віку. Провідним клінічним симптомом є двобічний сакроілеїт, як правило симетричний. Серед периферичних суглобів частіше симетрично уражаються гомілковостопні і колінні. Можуть розвиватися ахілобурсити та іридоцикліти. На момент звернення хворого нерідко турбує виключно периферичний артрит, однак при опитуванні вдається встановити наявність у минулому рецидивних попереково-крижових або грудних "радикулітів", а при огляді виявити обмеження рухів в поперековому відділі хребта, випрямлення поперекового лордозу або позитивні симптоми сакроілеїту. Більш ніж у 90% хворих визначається HLA-B27; РФ і анти-ЦЦП відсутні.

**Псоріатичний артрит** у переважній більшості випадків перебігає з ураженням шкіри. Якщо на відкритих ділянках шкіри бляшки не виявляються, слід уважно оглянути волосисту частину голови, вуха, лікті, пупок, крижі, пахвові западини, а також розпитати про наявність псоріазу у родичів. Важливими відмінними рисами суглобового синдрому є ураження всіх трьох суглобів одного, нерідко вказівного, пальця (осьове ураження), дистальних міжфалангових суглобів, раннє залучення великого пальця стопи, виражений набряк і багряно-фіолетове забарвлення шкіри над ураженими суглобами, біль у п'яткових кістках. Зазвичай артрит асиметричний і обмежується кількома суглобами, ранкова скутість не виражена і не генералізована. Характерно ураження нігтів - помутніння і смугастість нігтьових пластинок, симптом «наперстка». Менше, ніж у половини хворих може бути одно- або двобічний сакроілеїт, спондилоартрит і при цьому виявлятися HLA-B27. РФ і анти-ЦЦП не виявляються.

На **подагру** хворіють в основному чоловіки (95%) з надмірною масою тіла у віці 35-55 років. Якщо захворювання перебігає класично – гострі напади моноартриту з частим ураженням першого плюеснефалангового суглоба, яскравим почервонінням і набряком шкіри, різким болем, підвищенням температури і самостійної регресією симптомів протягом 5-10 днів - труднощів в диференційній діагностики не виникає. У рідкісних випадках первинно поліартритичної форми захворювання вирішальне значення можуть мати відсутність РФ і анти-ЦЦП, підвищення рівня сечової кислоти в крові і виявлення кристалів уратів у синовіальній рідині. Діагноз інших мікрокристалічних артритів також базується на виявленні характерних кристалів при дослідженні синовіальної рідини за допомогою поляризаційної мікроскопії.

**Остеоартроз** зустрічається приблизно в 10 разів частіше, ніж РА. Хоча чоловіки і жінки хворіють майже з однаковою частотою, проте до лікаря переважно звертаються особи жіночої статі середнього та похилого віку. Такий контингент хворих і, як правило, симетричний характер ураження, добрий лікувальний ефект НППЗ можуть створювати деякі діагностичні проблеми. При остеоартрозі великих суглобів (колінних, кульшових) слід звертати увагу, що процес довгі місяці і навіть роки обмежується тільки зазначеною локалізацією. Немає температурної реакції, хворі не худнуть, а найчастіше додають у вазі. Болі носять не запальний, а механічний характер: посилюються в другій половині дня,

після фізичних навантажень, на початку ходи, при спусканні сходами і слабшають в спокої. Часто визначається крепітація в суглобі. Ранкова скутість нетривала (зазвичай до 30 хв.) і присутня тільки в уражених суглобах. При розвитку реактивних синовітів лікувальний ефект від місцевого введення ГК може зберігатися тривалий час без будь-якої підтримуючої терапії. Ураження суглобів кистей майже завжди починається з зап'ястно-п'ясткового суглоба I пальця або дистальних міжфалангових суглобів, в області останніх можуть пальпуватися вузлики Гебердена. Полегшує диференційну діагностику відсутність лабораторних відхилень. Лише іноді при реактивному синовіті може ненадовго підвищуватися ШОЕ до 25-30 мм/год. Вже на етапі першого звернення до лікаря на рентгенограмах великих суглобів можуть виявлятися остеофіти, склероз субхондральної кістки, звуження суглобової щілини.

**Вірусні артрити** часто перебігають з симетричним ураженням дрібних суглобів кистей і променево-зап'ясткових суглобів. Більшість таких артритів розвивається в продромальному періоді або збігається за часом з симптоматикою вірусного захворювання і протягом 1-3 тижнів проходить самостійно. Проте в деяких випадках артрит, обумовлений парвовірусом і рідше - вірусом краснухи, може тривати місяцями і навіть роками. При цьому можливий розвиток теносиновіту кисті і синдрому карпального каналу. Однак при хронічному перебігу вірусного артрити не спостерігається ніяких запальних лабораторних змін, руйнування внутрішньо суглобових тканин, деформації суглобів і істотного порушення їх функції.

**Ревматичний артрит** лише у невеликої кількості хворих може мати деяку схожість з РА. Це буває у випадках нетипового затяжного перебігу суглобового синдрому з ізольованим симетричним ураженням колінних, скронево-нижньощелепних або променево-зап'ясткових суглобів. Хворіють на ревматизм головним чином діти і підлітки. Характерні переважно залучення великих і середніх суглобів, олігоартрит, нестійкий, мігруючий його характер, набряк і помірне почервоніння шкіри над суглобами, швидкий зворотній розвиток при застосуванні НППЗ. У більшості випадків артрит супроводжує кардит, виявляються підвищені титри АСЛ-О.

**Системний червоний вовчак** може починатися або деякий час проявлятися тільки суглобовим синдромом. Зазвичай це симетричні поліартралгії в дрібних і великих суглобах. Ексудативні зміни, як правило,

відсутні, може спостерігатися ранкова скутість, субфебрилітет. Нерідко артралгії супроводжують міалгії. Навіть при тривалому перебігу артриту немає кісткових ерозій та істотного звуження суглобової щілини. Частіше хворіють жінки молодого віку. За відсутності типових еритематозних уражень шкіри на відкритих ділянках тіла встановленню діагнозу можуть сприяти виявлення енантеми твердого піднебіння, афтозного стоматиту, алопеції, сітчастого ліведо, а також ознаки фотосенсибілізації і ураження центральної нервової системи. Хоча приблизно у третини хворих на системний червоний вовчак може виявлятися РФ (АЦЦП не виявляються), проте присутні інші характерні гематологічні відхилення: лейкопенія і тромбоцитопенія, гемолітична анемія, хибнопозитивна реакція Вассермана, антинуклеарний фактор, антитіла до ядерних антигенів - нативної ДНК, Sm, Ro (SS-A).

**Системна склеродермія** починається в більшості випадків з синдрому Рейно. У частини хворих спостерігаються симетричні поліартралгії в дрібних і великих суглобах, рідше виникають гонартрити. Найбільш важливим диференційно-діагностичним симптомом є ураження шкіри кистей і обличчя, що характеризується щільним набряком, індурацією, гіперпігментацією, пізніше атрофією і склерозом. Зміни лабораторних показників зазвичай незначні, у 30-40% хворих виявляється РФ, анти-ЦЦП не виявляються.

На **вузликівий поліартеріїт** хворіють переважно чоловіки (до 70%) середнього віку. Артралгії або артрит можуть бути одними з перших симптомів захворювання. Уражаються частіше обидва гомілковостопних або колінних суглоба, іноді спостерігається мігруючий артрит. Поряд з цим типова висока лихоманка, швидко прогресуюче схуднення, болі в литкових м'язах. Досить рано розвиваються ураження шкіри (пурпура, вузлики, ліведо, ішемічні некрози), абдомінальний синдром, асиметричні неврити кінцівок, частіше нижніх, ураження нирок з артеріальною гіпертензією. В аналізах крові визначаються загально-запальні зміни. Серед лабораторних відхилень найбільше значення мають лейкоцитоз, часте виявлення поверхневого антигену вірусу гепатиту В (до 30% хворих), підвищення рівня лужної фосфатази та наявність у 20% хворих антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл, частіше перинуклеарних.

## 7. Принципи лікування

7.1 Призначення хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПРП)

7.1.1. Синтетичні ХМПРП є препаратами першої лінії:

а) Метотрексат (МТ) є препаратом вибору за відсутності протипоказань, за наявності протипоказань терапію слід розпочати з використанням лефлуноміду (ЛФ) або сульфасалазину (СС).

Метотрексат призначають у дозі 10–15 мг/тиж з подальшим підвищенням дози залежно від ефективності — на 5 мг кожні 2–4 тиж до 20–25 мг/тиж. Для підвищення ефекту препарату та зниження частоти побічних явищ можлива заміна на його парентеральну форму.

На фоні терапії метотрексатом призначають фолієву кислоту в дозі, що дорівнює половині тижневої дози метотрексату. Приймати фолієву кислоту слід не раніше ніж через добу після і не пізніше ніж за добу до наступного прийому метотрексату.

У разі протипоказань або непереносимості метотрексату наступними ХМПРП мають бути лефлуномід (у дозі 20 мг/добу) або сульфасалазин (у дозі до 3,0 г/добу), або гідроксихлорохін (за умови легкого перебігу РА) у дозі до 400 мг/добу.

б) У разі недостатнього ефекту монотерапії МТ чи (у разі протипоказань до нього чи непереносимості) ЛФ або СС, за відсутності факторів несприятливого прогнозу і протипоказань, застосовується комбінована терапія МТ+ЛФ та/або СС чи гідроксихлорохін.

в) Пацієнтам з нещодавно діагностованим активним РА як лікування першої лінії слід призначати комбінацію ХМПРП (включаючи МТ і мінімум ще один інший ХМПРП, плюс ГК коротким курсом). При неможливості застосування комбінованої терапії (супутня патологія або вагітність, під час яких протипоказані окремі препарати), розпочати монотерапію ХМПРП, з акцентом на швидкому підвищенні дози до клінічно ефективної, а не на виборі ХМПРП.

г) При рефрактерності пацієнтів з РА до кількох синтетичних ХМПРП та біологічних ХМПРП призначається азатіопрін, циклоспорин А або циклофосфамід.

7.1.2. Глюкокортикоїди:

а) Пацієнтам із вперше діагностованим РА ГК призначаються короткими курсами для швидкого покращення симптомів РА.

б) ГК призначаються короткими курсами для швидкого зменшення запалення при загостреннях РА.



в) ГК призначаються тривало пацієнтам із пізнім РА, при цьому мають бути обговорені ускладнення, викликані довготривалою терапією ГК та запропоновані всі інші варіанти лікування (включно з БА).

Низькі дози ГК - до 7,5 мг / добу за преднізолоном або його еквівалента. Робоча група рекомендувала застосовувати ГК як перехідну терапію і обмежити тривалість їх застосування максимально 6 міс, в ідеалі знизивши їх дозу якомога раніше.

### 7.1.3. Біологічні препарати (БА):

а) Призначаються пацієнтам з важким активним РА, які лікувались синтетичними ХМППП та мали неадекватну відповідь на лікування або непереносимість синтетичних ХМППП.

б) Пацієнтам із несприятливим перебігом РА, які на момент вирішення питання про призначення терапії не вживали жодних ХМППП, як виняток, первинно може бути призначена комбінація МТ з блокаторами ФНП- $\alpha$  або тоцилізумабом.

в) Вибір БА та його застосування здійснюється згідно алгоритму призначення БА.

інфліксімаб (ИНФ) (в / в) 3 мг / кг; 0, 2, 6-й тиждень, потім кожні 8 тижнів

Адаліумаб (АДА) (п / к) 40 мг; кожні 2 тижні

етанерцепт (ЕТЦ) (п / к) 50 мг; щотижня

голімумаб (ГЛМ) (п / к) 2 мг / кг; 0-я, 4-й тиждень, потім кожні 8 тижнів

цертолізумаб (ЦЗП) (п / к) 400 мг; 0, 2, 4-й тиждень, потім кожні 4 тижні

абатацепт (АБЦ) (в / в) 10 мг / кг; 0, 2, 4-й тиждень, потім кожні 4 тижні

АБЦ (п / к) 125 мг; щотижня

тоцилизумаб (ТЦЗ) (в / в) 4 або 8 мг / кг; кожні 4 тижні

ТЦЗ (п / к) 162 мг; щотижня

ритуксимаба (РТМ) (в / в) 1000 (500) мг; раз на 2 тижні, двічі

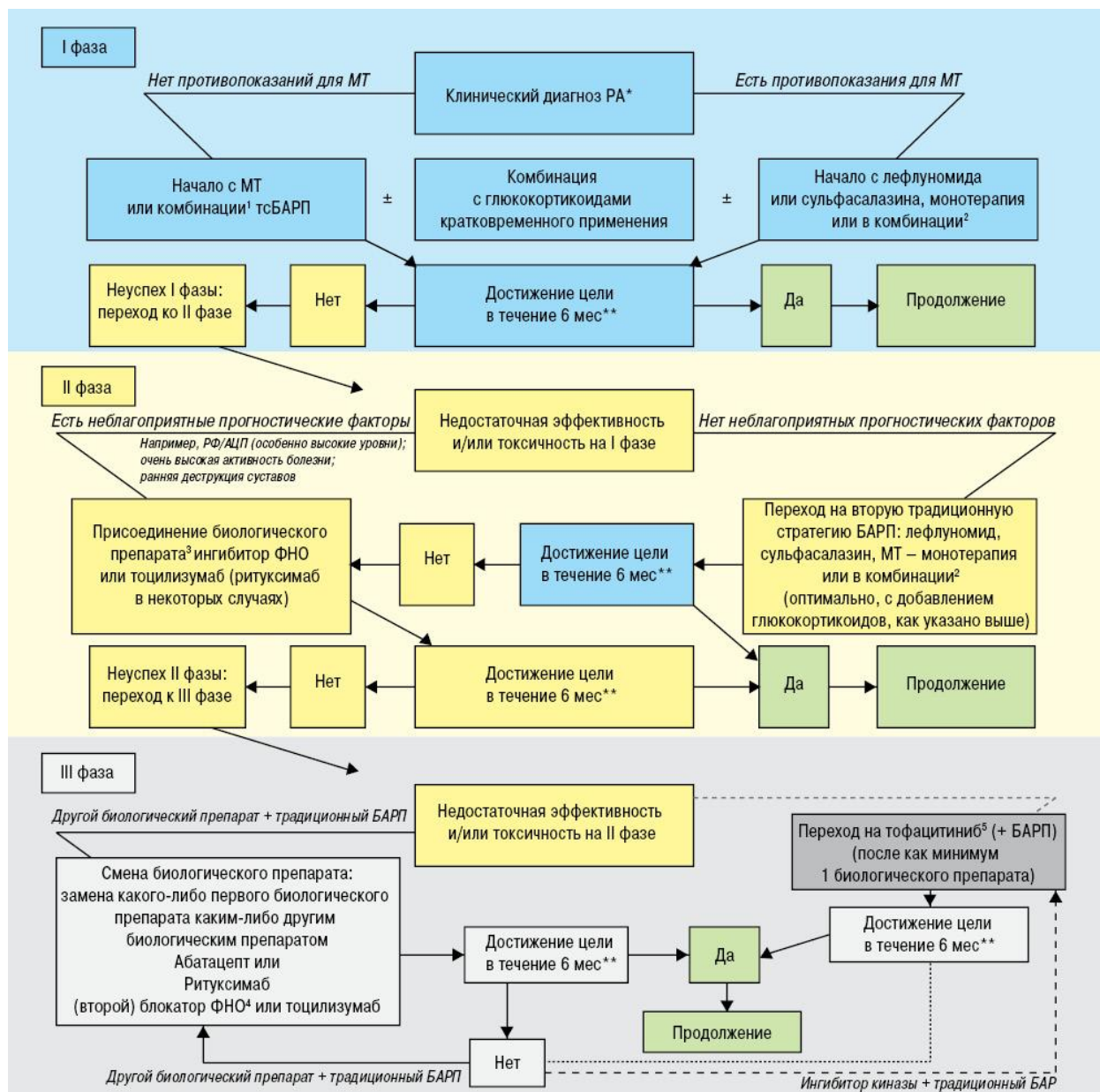
### 7.2. Симптоматична знеболювальна та протизапальна терапія:

7.2.1. НППЗ призначають з урахуванням вихідних рівнів ризику з боку травної та серцево-судинної систем; лікарські засоби повинні бути використані у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого можливого періоду часу. При призначенні лікування за допомогою НППЗ або інгібітору ЦОГ-2 спершу слід обрати стандартний НППЗ або інгібітор ЦОГ-2 (крім еторикоксибу в дозі 60 мг). У будь-якому разі їх необхідно призначити одночасно з інгібіторами протонної помпи (ІПП), обираючи препарат найнижчої вартості.

7.2.2. Анальгетики призначають пацієнтам з РА, яким не вдається досягти адекватного контролю болю та для зниження потреби у тривалому лікуванні НППЗ.

Бажані:

7.3. За наявності персистуючого ураження декількох суглобів, що зберігається на тлі застосування повноцінної базисної терапії, доцільно використовувати внутрішньосуглобове введення ГК. При цьому частота введень для одного суглоба має бути не вищою, ніж 1 введення на 3 місяці. Загальний план ведення пацієнтів з РА представлений на малюнку.



\* Критерії класифікації ACR / EULAR можуть підтвердити ранній діагноз.

\*\* Мета лікування - клінічна ремісія відповідно до визначення ACR /

EULAR, або, якщо ремісія малоймовірна, принаймні, низька активність захворювання; мета повинна бути досягнута через 6 міс, проте терапію слід скоригувати або змінити, якщо через 3 міс не спостерігається поліпшення. <sup>1</sup>Чаще за все використовується комбінація включає МТ, сульфасалазин і гидроксихлорохин. <sup>2</sup>Комбінації сульфасалазина або лефлуномида, крім з МТ, не вивчені, проте можуть включати ці два препарати і протималарійні засоби. <sup>3</sup>Еті випадки визначені в тексті. <sup>4</sup>Адаліумаб, цертоліумаб, етанерцепт, голіумаб, інфліксимаб або відповідні добре вивчені і схвалені The U.S. Food and Drug Administration (FDA) / The European Medicines Agency (EMA) біосіміляри. <sup>5</sup>Прі умови їх схвалення.

Лінії: безперервна чорна лінія - рекомендується; як показано; сіра пунктирна лінія - рекомендується для використання при неуспіху біологічних препаратів (в ідеалі - двох біологічних препаратів); пунктирна чорна лінія - рекомендується після неуспіху двох біологічних препаратів, проте ефективність і безпеку після неуспіху абатацепта, ритуксимабу і тоціліумаб вивчена недостатньо; чорна точкова лінія - ймовірно, рекомендується, однак ефективність і безпеку застосування біологічних препаратів після неуспіху тофацітініба невідомі на момент розробки оновлених рекомендацій 2013 р.

АЦП - антитіла до циклічного пептиду; РФ - ревматоїдний фактор

**Малюнок. Алгоритм на основі рекомендацій EULAR від 2013 р. по лікуванню РА.**

**Регулярна оцінка активності захворювання на тлі лікування дозволяє своєчасно коригувати схему лікування та ефективно контролювати активність захворювання за допомогою таких клінічних індексів: DAS 28** — індекс активності захворювання з урахуванням 28 суглобів (2 плечових, 2 ліктьових, 2 променезап'ясткових, по 2 п'ясно-фалангових 1–5 пальців кисті, 2 міжфалангових 1 пальця та по 2 проксимальних міжфалангових 2–5 пальців кисті, 2 колінних); SDAI — спрощений індекс активності захворювання; CDAI — клінічний індекс активності захворювання. На сьогодні найбільш доказово обґрунтованим та уніфікованим для використання в клінічній практиці залишається DAS 28.

Формули для обчислення індексів активності захворювання:

**DAS 28** = 0,56vКБС + 0,28vКПС + 0,70[ln(ШОЕ)] + 0,0143ОЗП.

Для обчислення слід використовувати стаціонарні калькулятори або офіційні онлайн-калькулятори:

<http://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dascalculators.html> або

<http://www.4s-dawn.com/DAS28/> або

[prodiagnosi.com/DAS28/](http://prodiagnosi.com/DAS28/) (російськомовний).

SDAI = КБС + КПС + ЗОАЗП + ЗОАЗЛ + СРБ; CDAI = КБС + КПС + ЗОАЗП + ЗОАЗЛ, де КБС — кількість болісних суглобів (0–28); КПС — кількість суглобів з припухлістю (0–28); ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів (мм/год); ЗОЗП — загальна оцінка здоров'я пацієнтом (0–100): оцінюється за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ, мм); ЗОАЗП — загальна оцінка активності захворювання пацієнтом (0–10): оцінюється за ВАШ, см; ЗОАЗЛ — загальна оцінка активності захворювання лікарем (0–10): оцінюється за ВАШ, см; СРБ — вміст С-реактивного білка в сироватці крові — мг/дл (при використанні методик, для яких нормальні значення становлять <1 мг/дл, діапазон вимірювань — від 0,1 до 10 мг/дл).

## 8. Профілактика, прогноз.

При ранньому виявленні захворювання, виконанні всіх рекомендацій лікаря і регулярному прийомі протизапальної та базисної терапії прогноз звичайно сприятливий. У пацієнтів вдається досягти стадії стійкої ремісії, якість життя помітно поліпшується і рухливість суглобів тривалий час залишається досить високою.

При відсутності адекватної терапії деструктивні процеси в суглобі швидко прогресують, і вже через 5–6 років настає інвалідність пацієнта, а при розвитку позасуглобових проявів РА прогноз стає несприятливим.

Можливо призначення **санаторно-курортного лікування**, яке показано:

— пацієнтам з РА в неактивній фазі хвороби (медикаментозно-індукованій чи спонтанній ремісії захворювання) за умови самостійного пересування/обслуговування;

— пацієнтам з РА із суглобово-вісцеральними формами РА (в анамнезі) за умови відсутності активності РА (медикаментозно-індукованій чи спонтанній ремісії захворювання) чи мінімального (I) ступеня активності, а також відсутності клініко-лабораторних проявів вісцеритів (допускаються залишкові явища у вигляді транзиторних змін лабораторних показників).

**Протипоказання до призначення санаторно-курортного лікування:**

— системні прояви РА (суглобово-вісцеральна форма);

- високий (II-III) ступінь активності РА;
- наявність незворотних уражень суглобового апарата (анкілозування);
- втрата можливості до самообслуговування.

**Особливості призначення санаторно-курортного лікування:**

- за умови стійких артралгій та слабковиражених ексудативних змін — направлення на санаторно-курортне лікування з радоновими водами;
- за наявності переважно ексудативно-проліферативних проявів РА — направлення на санаторно-курортне лікування з сірчано-водневими ваннами;
- за наявності переважно проліферативних змін та контрактур суглобів (рентгенологічні стадії II–IV за прийнятою класифікацією) — санаторії з грязьовими факторами).

Також, слід запропонувати пацієнтам з РА **психологічну допомогу** (релаксація, антистресова терапія, когнітивні практики) з метою полегшення пристосування до життя з хворобою.

**Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію:**

Пацієнт з РА перебуває на диспансерному обліку у лікаря-ревматолога протягом життя.

Пацієнтам з активним РА планові огляди лікаря-ревматолога призначаються 1 раз на місяць, поки лікування не забезпечить контролю хвороби на рівні, який був з ними узгоджений.

Пацієнти із задовільно контрольованим РА (низька активність або ремісія захворювання) можуть перебувати під спостереженням лікаря загальної практики — сімейного лікаря/дільничного терапевта. У такому разі планові огляди пацієнтів лікарем-ревматологом слід здійснювати із частотою, узгодженою з ними, але не рідше 1 разу на рік.

Під час хвороби слід надавати пацієнтам можливість поговорити про неї та узгодити всі аспекти лікування, а також поважати рішення, які вони приймають.

Стратегічні дослідження показали, що досягнення низької активності захворювання або ремісії шляхом коригування лікування кожні 1–3 міс у поєднанні з суворим моніторингом забезпечує кращі клінічні, рентгенологічні та функціональні наслідки, ніж неструктуроване подальше спостереження.

Доведено, що у хворих з РА слід регулярно оцінювати рівень СРБ та ключові компоненти активності захворювання (із використанням сумарного індексу, такого як DAS 28), що надає інформацію для прийняття

рішення стосовно необхідності посилення лікування для контролю захворювання, можливості обережного зниження інтенсивності лікування, коли хвороба стає контрольованою.

Доведено, що найбільш ефективним є ведення хворих із залученням медичної сестри-координатора в рамках мультидисциплінарної групи спеціалістів (ревматолог, ортопед, нейрохірург, фізіотерапевт, психолог тощо) при постійному доступі пацієнтів із РА до членів мультидисциплінарної команди. Це забезпечує періодичну оцінку впливу хвороби на життя пацієнтів (наприклад біль, втома, повсякденна діяльність, настрій, сексуальні стосунки) і допомагає їм керувати своїм станом.

## **9. Тести:**

**1. Яка основна мета фармакотерапії РА згідно стратегії «Лікування до досягнення мети»?**

- А. Поліпшення якості життя
- Б. Досягнення ремісії
- В. Зменшення болю і поліпшення функціональної активності пацієнтів
- Г. Збільшення тривалості життя
- Д. **Все вище згадане**
- Е. Нічого з перерахованого вище

**2. Застосування якого препарату є ключовим компонентом у стратегії «Лікування до досягнення мети» згідно міжнародним і вітчизняним рекомендаціям?**

- А. ЛЕФ
- Б. ИНФ
- В. МТ
- Г. ГК
- Д. Тофан

**3. При ювенільному артриті, на відміну від ревматоїдного артриту в інших вікових групах, можуть спостерігатися**

- сіндесмофіти хребта
- сакроілеїт
- **анкілози міжхребцевих суглобів**
- внесуставной остеоліз
- кальцінати м'яких тканин

4. На початку ревматоїдного артриту найбільш часто вражаються наступні суглоби

- п'ястно-фалангових і проксимальні міжфалангові
- променевоzap'ястні
- колінні
- шийний відділ хребта
- ліктьові

**5. На підставі яких ознак ставиться діагноз синдрому Фелті:**

- 1) РА
- 2) гепатомегалія
- 3) спленомегалія
- 4) лейкопенія
- 5) анемія

Варіанти відповіді:

вірно 1, 2, 3

**вірно -1 3, 4**

вірно 2, 4, 5

вірно 1,3,5

вірно 4, 5

## **10. Контрольні запитання за темою.**

1. Дайте визначення РА.
2. Охарактеризуйте основні ланки патогенезу РА.
3. Класифікація РА.
4. Характерні клінічні симптоми і синдроми, ускладнення РА.
5. Синдром Фелті, синдром Стіла.
6. Методи діагностики РА, критерії постановки діагнозу РА.
7. Якими нормативними документами користуються лікарі в Україні і за кордоном, щодо діагностики та лікування РА.
8. З якими захворюваннями суглобів слід проводити диференціальну діагностику РА.
9. Принципи лікування РА.
10. Прогноз пацієнтів з РА.

## **Список літератури:**

1. Branimir Anić, Miroslav Mayer. [Pathogenesis of rheumatoid arthritis]. Reumatizam. 2014;61(2):19-23. Review. Croatian. PubMed PMID: 25427390.

2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl Med.* 2012;365:2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016. doi: 10.1016/S140 6736(16)30173-7.
4. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(3):238-50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(3):238-50 (In Russ.)].doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
5. В.В. Школьник. Ревматоидный артрит: диагностические критерии, принципы терапии. *Ліки України.* – 2008. - № 4(120).- С. 146-150.
6. Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Белявская Ю.В. Новая стратегия терапии ревматоидного артрита (на основании пересмотра рекомендаций Европейской антиревматической лиги по лечению синтетическими и биологическими базисными болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами) // *Укр. ревматол. журн.*-2013.-Т.54, №4.-С.97-104.
7. [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_263\\_revmat\\_artryt/2014\\_263\\_YK\\_PMD\\_RA.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_263_revmat_artryt/2014_263_YK_PMD_RA.pdf)



## ОСТЕОАРТРОЗ

Остеоартроз (ОА – син.остеоартрит, артроз або деформуючий артроз) - хронічне захворювання суглобів дегенеративно-запального характеру, яке характеризується ураженням хрящів, ремоделюванням епіфізів кісток, розвитком остеофітів, а в пізніх стадіях - стійкою деформацією суглобів.

### Клінічна класифікація ОА,

рекомендована Асоціацією ревматологів України, 2005:

I. Первинний (ідіопатичний).

А. Локалізований (<3 суглобів).

Суглоби кистей, стоп, колін, кульшові, хребет та ін.

Б. Генералізований (>3 суглобів).

1. З ураженням дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів (вузлики Гебердена, Бушара).

2. З ураженням крупних суглобів.

3. Ерозивний.

II. Вторинний.

А. Посттравматичний.

Б. Природжені, набуті чи ендемічні захворювання (хвороба Пертеса, синдром гіпермобільності тощо).

В. Метаболічні хвороби (охроноз, гемохроматоз, хвороба Вільсона, хвороба Гоше).

Г. Ендокринопатії: акромегалія, гіперпаратиреоз, цукровий діабет, гіпотиреоз.

Д. Хвороба відкладання кальцію (фосфат кальцію, гідроксилапатит).

Е. Нейропатії (хвороба Шарко).

Ж. Інші захворювання (аваскулярний некроз, ревматоїдний артрит, хвороба Педжета тощо).

III. Рентгенологічна стадія (за J.H. Kellgren, J.S. Lawrence, 1957):

0, I, II, III, IV

IV. Синовіт.

Із синовітом та без синовіту

V. ФНС (функціональна недостатність суглобів):

ФНС 0 — працездатність збережена.

ФНС I — працездатність тимчасово обмежена.

ФНС II — працездатність втрачена.

ФНС III — потребує сторонньої допомоги.

### Фенотипічна класифікація ОА

<b>Коморбідність</b>	<p><b>Немає коморбідності:</b> пацієнт з ОА, який не має коморбідних станів, що впливають на здоров'я.</p> <p><b>Коморбідність:</b> пацієнт з ОА, який має коморбідні стани, що впливають на здоров'я: цукровий діабет, гіпертонія, кардіоваскулярні хвороби, ниркова недостатність, шлунково-кишкова кровотеча, депресія, фізичні ушкодження, що обмежують активність, зокрема ожиріння.</p> <p>Помірний коморбідний ризик: пацієнт з ОА, який має діабет, похилий вік, гіпертонію, кардіоваскулярні хвороби, ниркову недостатність, ШКТ ускладнення, фізичні ушкодження, що обмежують активність, в т.ч. ожиріння.</p> <p>Високий коморбідний ризик: пацієнт з ОА, який має ШКТ кровотечу, інфаркт міокарда, хронічну ниркову недостатність та ін.</p>
----------------------	--

### Етіологія

Основною причиною виникнення і розвитку ОА є порушення взаємовідношень між механічними навантаженнями на суглобову поверхню хряща та можливістю компенсації цього навантаження:

1. Механічний чинник - надмірні перевантаження на суглобову поверхню хряща (*Наприклад: у шахтарів, балерин, вантажників виникають професійні артрози, у футболістів і бігунів — спортивні, при ожирінні — метаболічні навантаження*).

2. Зниження резистентності хряща до звичайного фізіологічного навантаження внаслідок травми, артриту, метаболічних, мікроциркуляторних судинних змін, коли відбувається порушення фізико-хімічних властивостей хряща.

При первинному ОА причина невідома, при вторинному патологічний фактор відомий:

- Коксартроз - внаслідок анатомічних дефектів і хронічних травм, асептичного некрозу голівки стегнової кістки.
- Гонартроз - в результаті анатомічних аномалій, вроджених порушень стативи, пошкоджень зв'язок, патологічних зміщень надколінника.

ОА різної локалізації має неоднаковий генез. В етіології ОА дистальних міжфалангових суглобів виділяють спадковість і травму, коксартрозу - анатомічних дефектів (уродженого вивіху, дисплазії, перелому) і хронічних процесів (асептичного некрозу голівки стегнової кістки, субхондральної ішемії, наслідків травми).

Біохімічна теорія розглядає роль ожиріння в розвитку ОА до хронічного перевантаження суглобів унаслідок надмірної маси тіла. Негативний вплив на розвиток ОА має метаболічний синдром (у 10–20% населення країн ЄС, у 25% - населення США).

### *Патогенез*

При ОА розвивається кісткова і хрящова недостатність унаслідок:

- механічного постійного підвищення тиску на хрящ, що призводить до розриву колагенової мережі з утворенням глибоких розколин і дифузії протеогліканів крізь пошкоджену тканину;
- порушення синтезу протеогліканів хондроцитами (хондроцитарна теорія);
- підвищення активності лізосомальних ферментів, інтерлейкінів-1, -6, фактора некрозу пухлин;
- імунологічних порушень (підвищення функції Т-хелперів і поява аутоантитіл до компонентів хряща), активація перекисного окиснення ліпідів і пригнічення антиоксидантно-оксидантної системи захисту організму;
- локальної капіляротрофічної недостатності в результаті мікроциркуляторних порушень;
- гормонального фактора (надлишок естрогенів на тлі недостатності прогестерону та андрогенів);
- макроскопічно - дегенерація кісткової тканини, яка оточує суглоб, втрата хряща й аномальне формування кісткової тканини на межі суглоба (остеофітів) та звуження суглобової щілини (Насонов Е.Л., Насонова В.А. ред., 2003; 2008).

Відповідно до сучасних уявлень ОА виникає в результаті взаємодії багатьох генетичних, ендогенних та екзогенних факторів:

Ендогенні фактори	Екзогенні фактори
вік; стать; дефекти розвитку; спадковість.	травми; професійна діяльність; спортивна активність; надмірна маса тіла.

### ***Причини ОА***

ОА є мультифакторним захворюванням, проте як основні причини виділяють три:

1. Дисплазія - наявність особливих вроджених характеристик суглоба, які обумовлюють порушення його біомеханіки;
2. Травма - найпоширеніша причина розвитку ОА;

Запалення:

а) частіше - наявність певних аутоімунних патологій (ревматоїдний артрит та ін.), що супроводжуються запаленням;

б) рідше - результат інфекційного процесу (наприклад: безпосередньо спровокований стафілококом артрит або запалення суглоба на тлі впливу певних специфічних інфекцій - кліщовий енцефаліт, сифіліс, гонорея тощо);

в) ускладнення при хронічній формі гемартрозів.

### **Чинники ризику ОА:**

- надмірна вага;
- невідповідність механічного навантаження, що припадає на суглоб і його здібності протистояння подібному навантаженні;
- генетичні фактори (дефекти II типу гена колагену);
- оперативне втручання суглобів;
- травми суглобів;
- ендокринні порушення;
- наявність придбаних форм захворювань з ураженням суглобів і кісток;
- нестача жіночих статевих гормонів (відсутність естрогенів в період постменопаузи) та ін.

### Фактори ризику розвитку ОА

<b>Фактори</b>	<b>Опис</b>
Системні	Вік
	Стать
	Раса
	Гормональний стан
	Генетичні фактори
	Мінеральна щільність кістки
	Вітамін Д
Локальні	Попереднє пошкодження суглоба
	Слабкість м'язів
	Неправильна вісь суглоба
	Гіпермобільність
Зовнішні фактори	Ожиріння
	Надмірне навантаження суглобів
	Спортивне фізичне навантаження
	Професійні фактори
<b>Модифіковані</b>	<b>Немодифіковані:</b>
<b>Локальні:</b>  сила м'язів, фізична активність/зайнятість, ураження суглобів та ін.	вік, стать, генетичні ознаки, етнічність.

<p><b>Системні:</b> ожиріння, дієта, метаболізм кісткової тканини.</p>	
--	--

### Клінічна картина

Найчастіше в процес залучаються суглоби, які піддаються великому навантаженню (колінні, тазостегнові), дрібні суглоби кистей (дистальні та проксимальні міжфалангові та ін.). Велике значення має ураження тазостегнових і колінних суглобів, що є основною причиною зниження якості життя та інвалідизації пацієнтів, що страждають на ОА.

Клінічна картина ОА включає три основні симптоми: **біль, крепітація та збільшення об'єму суглобів.**

Провідна клінічна ознака ОА - **біль у суглобах.**

Причини суставних болів різні. Вони не пов'язані з пошкодженням власного хряща (він позбавлений нервових закінчень), а визначаються змінами в таких ділянках:

- субхондральна кістка - посилення кісткової резорбції на ранніх стадіях захворювання, набряк кісткового мозку, ріст остеофітів;
- синовиальна оболонка, пов'язана з порушенням колосуставних тканин: пошкодження зв'язок, м'язовий спазм, бурсит, розтягнення капсули суглоба;
- порушення психоемоційної сфери та ін.

Характер болю різнобічний, але, як правило, механічний, тобто болі посилюються при фізичній активності та зменшуються у спокою. На наявність інфекційного компонента у виникненні болів може свідчити відсутність інших причин їх посилення, поява нічних болів, ранкова скованість (відчуття в'язкості, «гелю» в ураженому суглобі), припухлість суглобів (ознака вторинного синовіта). Інколи інтенсивність болю змінюється залежно від погодних умов (посилюється в холодний час року і при високій вологості) й атмосферного тиску, що впливає на натискання в порожнині суглоба.

Гонартроз і коксартроз мають певні клінічні особливості:

- При ураженні колінного суглоба болі виникають при ходьбі (особливо при спусканні по сходах), локалізуються по переднім і внутрішнім поверхням колінного суглоба та посилюються при згинанні, спостерігається слабкість і атрофія чотирьохглавого м'язу, визначається болючість при пальпації в місті проекції нижньої щелепи та / або періартикулярних ділянках (ділянка гусової лапки). У 30-50% хворих розвивається деформація колінного суглоба з відхиленням його назовні та нестабільність його.
- При ураженні тазостегнового суглоба на початку захворювання болі локалізуються не в ділянці стегна, а в коліні, паху, ягодиці, посилюються при ходьбі, згасають в спокої, визначається обмеження й болючість при внутрішній ротації суглоба в зігнутому положенні. Спостерігається атрофія ягодичних м'язів, болючість при пальпації пахової ділянки латеральніше міста пульсації стегнової артерії, скорочення ноги.
- Крепітація - характерний симптом ОА, який проявляється хрустом, тріском або скрипом в суглобах при активному руху, виникає внаслідок порушення конгруентності суглобових поверхонь, обмеження рухомості в суглобі або блокади «суглобовою мишею» (фрагментом суглобового хряща, який вільно лежить в суглобовій порожнині).
- Збільшення об'єму суглоба частіше настає за рахунок проліферативних змін (остеофітів), але може бути й наслідком набряка колосуглобових тканин. Особливо характерно утворення вузликів в ділянці дистальних (вузлики Гебердена) та проксимальних (вузлики Бушара) міжфалангових суглобів кистей. Значна припухлість і локальне підвищення температури над суглобами виникає нечасто, однак може появлятися при розвитку вторинного синовіїта. Поступово розвиваються деформації кінцівок (варусна деформація колінних суглобів, «квадратна» кисть, вузлики Гебердена і Бушара відповідно в дистальних і проксимальних міжфалангових суглобах кистей).

На відміну від запальних захворювань суглобів позасуглобові прояви при ОА не спостерігаються.

### *Діагностика*

При підозрі на ОА необхідно призначити:

- Загальний і біохімічний аналіз крові
- Дослідження синовіальної рідини
- Рентгенологічне дослідження
- Ультразвукове дослідження суглобів
- Артроскопія.

### Лабораторні дослідження

*Патогномонічних для ОА лабораторних ознак не має. Лабораторні дослідження слід проводити для наступного:*

- ❖ *Диференційного діагноза (при ОА відсутні запальні зміни в клінічному аналізі крові, не відмічають РФ, нормальна концентрація сечової кислоти в сироватці крові).*
- ❖ *Перед початком лікування (загальний аналіз крові та сечі, креатинін сироватки крові, сироваткові трансамінази) з метою виявлення можливих протипоказань для призначення ЛС.*
- ❖ *Дослідження ШОЕ і С-реактивного протеїну для виявлення запалення. Помірне підвищення характерно для вторинного синовііта на тлі ОА. Значне підвищення свідчить про інше захворювання.*
- ❖ *Дослідження синовіальної рідини тільки при наявності синовііта з метою диференційного діагнозу. Для ОА характерний незапальний характер синовіальної рідини: прозора або трохи каламутна, в'язка, з концентрацією лейкоцитів менш 2000/мм<sup>3</sup>.*

### Інструментальні дослідження

Рентгенологічне дослідження — найбільш достовірний метод діагностики ОА, який виявляє звуження суглобової щілини, крайові остеофіти і загострення мищелків великоберцової кістки, субхондральний склероз.

При підозрі на ОА колінних суглобів рентгеновський знімок робиться в передньо-задній і боковій проєкціях в положенні стоячі, для дослідження пателло-феморального суглоба – знімок в боковій проєкції при згинанні.

При підозрі на ОА тазостегнового суглоба необхідно проводити рентгенологічне дослідження кісток таза із залученням обох тазостегнових суглобів.



## Класифікація рентгенологічних змін при ОА

### Келлгрена и Лоуренса (1957)

- 0** Зміни відсутні
- I** Сумнівні рентгенологічні ознаки
- II** Мінімальні зміни (невелике звуження суглобової щілини, поодинокі остеофіти)
- III** Помірні прояви (помірне звуження суглобової щілини, численні остеофіти)
- IV** Значні зміни (суглобова щілина майже не прослідковується, виявляються грубі остеофіти)

Інколи рентгенологічні ознаки не корелюють з клінічною симптоматикою ОА і частіше тільки більш вираженні рентгенологічні зміни супроводжуються клінічними симптомами, тому в умовах первинної медичної допомоги літнім хворим, які мають біль в коліні, при призначенні лікування з приводу ОА рентгенологічного підтвердження діагнозу не потрібно.

#### **Показання до проведення рентгенографічного дослідження колінних суглобів при першому зверненні пацієнта:**

- Молодий вік.
- Травма, яка передуює появі болю в суглобі (для виключення перелома).
- Значний випот з наявною дефігурацією суглоба, особливо при ураженні одного суглоба.
- Наявне зменшення об'єму рухів в суглобі.
- Інтенсивний біль в суглобі, навіть у випадку, коли діагноз ОА раніше був встановлений.
- Плануєма консультація ортопеда.
- Неefективність адекватної консервативної терапії.

Повторне рентгенологічне дослідження суглобів при ОА повинно проводитись тільки за клінічними показаннями, а саме рентгенологічне при підозрі на приєднання нової патології або запланованого хірургічного втручання на суглобі (при спрямуванні на консультацію до ортопеда).

**Діагностичні критерії**  
**Класифікаційні критерії ОА (Альтман та ін., 1991)**

<b>Клінічні</b>	<b>Клінічні, рентгенологічні</b>	<b>лабораторні,</b>
<b>Колінні суглоби</b>		
1. Біль	1. Біль	
<i>Ta</i>	<i>Ta</i>	
2а. Крепітація	2. Остеофіти	
2б. Ранкова скованість < 30 хв	<i>Або</i>	
2в. Вік $\geq 38$ років	3а. Синовіальна рідина, характерна для ОА (або вік $\geq 40$ років)	
<i>Або</i>		
3а. Крепітація	3б. Ранкова скованість $\approx 30$ хвил	
3б. Ранкова скованість < 30 хв	3в. Крепітація	
3в. Кісткові розростання		
<i>Або</i>		
4а. Відсутність крепітації		
4б. Кісткові розростання		
Чутливість <b>89%</b>	Чутливість <b>94%</b>	
Специфічність <b>88%</b>	Специфічність <b>88%</b>	
<b>Тазостегнові суглоби</b>		
1. Біль	1. Біль	
<i>Ta</i>	<i>та не менш двох з трьох критеріїв</i>	
2а. Внутрішня ротація <15°	2а. ШОЕ <20 мм/год	
2б. ШОЕ < 15 мм/год (або згинання в тазостегновому суглобі >115°)	2б. Остеофіти	
<i>або</i>	2в. Звуження суглобової щілини	
3а. Внутрішня ротація <15°		
3б. Ранкова скованість <60 хвил		
3в. Вік >50 років		
3г. Біль при внутрішній ротації		
Чутливість <b>86%</b>	Чутливість <b>89%</b>	
Специфічність <b>75%</b>	Специфічність <b>91%</b>	
<b>Суглоби кистей</b>		
Біль тривала або скованість		

Кісткові розростання двох і більше суглобів з 10 оцінюваних\*

Менш 2 припухлих п'ястково-фалангових суглобів

4а. Кісткові розростання, включно 2 і більше дистальних міжфалангових суглобів\*\* (2-й і 3-й дистальні міжфалангові суглоби можуть прийматися до уваги в двох критеріях: 2 і 4а)

Або

4б. Деформація одного і більше суглобів з 10, які оцінюються\*

Чутливість **93%**

Специфічність **91%**

---

*Примітки.* \* — 2-й і 3-й дистальні міжфалангові суглоби; 2-й і 3-й проксимальні міжфалангові суглоби; 1-й зап'ястково-п'ястковий суглоб обоих кистей. \*\* — 2-й і 3-й дистальні міжфалангові суглоби можуть прийматися до уваги в двох критеріях: 2 і 4а

### Диференційний діагноз

*Діагностика ОА з урахуванням діагностичних критеріїв труднощів не викликає. Тем не менш кожен клінічну ситуацію необхідно аналізувати з точки зору можливості вторинного ОА.*

Захворювання, з якими необхідно проводити диференційну діагностику ОА

Анкілозуючий спондилоартрит	Псевдоподагра
Реактивний артрит	Псоріатичний артрит
Подагра	Ревматоїдний артрит
Інфекційний артрит	Фіброміалгія
Ревматична поліміалгія	Діабетична артропатія
Посттравматичний синовіт	Паранеопластична артропатія
Вроджена гіпоплазія голівки стегна	

### Лікування

#### Цілі лікування:

- *Забезпечити розуміння хворим своєї хвороби та вміння управляти ею: зміна образу життя, використання фізичних вправ, які підтримують функцію суглобів, захист суглобів.*

- *Зменшити біль.*
- *Покращити функціональний стан суглобів та попередити розвиток деформації суглобів та інвалідизацію хворого.*
- *Покращити якість життя хворого.*
- *Попередити подальше руйнування суглобового хряща.*
- *Унеможливити побічні ефекти фармакотерапії та загострення супутніх захворювань.*

При лікуванні ОА слід враховувати:

- *Фактори ризику ОА.*
- *Інтенсивність болю та ступінь порушення функцій суглоба.*
- *Наявність запалення.*
- *Локалізацію і виразність структурних порушень.*
- *Побажання та очікування хворого.*

*Індивідуалізована терапія ОА багато в чому обумовлена його фенотипом або гетерогенністю.*

Виділяють фенотипи ОА за такими показниками:

- патогенез (первичний ідіопатичний, вторинний);
- локалізація (гонартроз, коксартроз, ОА суглобів кистей, поліостеоартроз);
- характер прогресії;
- основна причина больового синдрому;
- наявність, виразність та локалізація осередку (синовіїт, періартеріїт);
- коморбідність;
- наявність та виразність функціональної недостатності та її головних причин.

Одні й тіж самі фармакологічні засоби можуть різноманітно впливати на прояви і подальший перебіг ОА залежно від його фенотипа. Так, глюкозамін сульфат активно пригнічує симптоматику гонартрозу і знижує темпи його прогресування, практично не впливаючи на такий же процес в тазостегнових суглобах, тоді як хондроїтин сульфат проявляє

свою терапевтичну активність у відношенні всіх основних локалізацій первинного ідіопатичного ОА, а саме ОА колінного і тазостегнового суглобів, а також ОА суглобів кисті.

В рівному ступені значення гетерогенності простежується при аналізі природнього перебігу ОА. У багатьох хворих одна й та ж сама рентгенологічна картина залишається протягом багатьох років без схильності до прогресії, в той час як у інших спостерігається виразна негативна динаміка з розвитком тяжкої функціональної недостатності протягом 1 року.

Терапія хворих з ОА передбачає нефармакологічне, фармакотерапевтичне та оперативне лікування, аутотрансплантацію хондроцитів та алотрансплантацію хряща.

#### Основні заходи фармакотерапії ОА спрямовані на наступне:

- зменшення кількості інфекційних факторів;
- пригнічення деструктивних факторів та процесів (зниження синтезу металопротеїнів та глікозаміногліканів, гальмування деградації колагенових волокон і зменшення протеолітичної активності);
- зниження ригідності субхондральної кістки та поліпшення функціонування суглобів (при ОА зменшується в'язкість синовіальної рідини, яка грає не тільки роль «змазки», але й забезпечує метаболізм хряща, тому що хрящ - безсудинна тканина).

Фармакологічні засоби, що застосовуються при ОА, поділяються на швидкодіючі, тобто симптоммодифікуючі (такі, як НПВП та глюкокортикостероїди, анальгетики, а також повільно діючі препарати (SYSADOA), структурно модифікуючі хрящі, баланс застосування яких сьогодні забезпечує ефективне лікування хворих з ОА.

Важлива проблема полягає в тому, які SYSADOA застосовуються. Процент комбінованих препаратів глюкозаміну з хондроїтином сульфатом дуже високий, і цей клас препаратів не має достатнього рівня доказової ефективності. Так, на їх долю припадає 53% в структурі роздрібних продаж лікарських засобів для лікування ОА. Аналогічний показник для хондроїтину сульфату складає 27%, а для глюкозаміну сульфату - 14%.

Основні стратегії лікування пацієнтів з ОА, включені в міжнародні клінічні рекомендації, - це первинна профілактика та немедикаментозна терапія, якій відводиться 80-90% уваги. Однак, як правило, пацієнтам важко дотримуватись цих рекомендацій у реальному житті, і багато хто з

них віддають перевагу медикаментозній терапії. Тому лікарям доводиться проводити фармакологічне лікування, яке складає всього 10-15%, а потім у ряді випадків – хірургічне лікування, на долю якого припадає 5%.

З урахуванням багатьох чинних рекомендацій та настанов, розроблених авторитетними науковими товариствами по всьому світі, що стосуються лікування ОА (EULAR, OARSI, ACR, AAOS, ESCEO, Асоціації ревматологів України), був створений детальний алгоритм для лікарів, який складається з поетапної схеми лікування для окремого пацієнта.

## **Алгоритм лікування ОА**

### ***Базові методи лікування.***

#### ***Етап 1: Фонове лікування***

Застосовують базові методи та за необхідності додаткові фізичні терапевтичні засоби.

Водночас при збереженні симптоматики ОА починають фонове фармакологічне лікування з поступовим підбором комбінованої терапії до досягнення задовільної клінічної відповіді.

#### **Етап 1-а. Нефармакологічне фонове лікування**

Спочатку направляють хворого на консультацію фізіотерапевта для визначення, чи необхідна корекція деформації, чи можуть інші методи бути корисними для додаткового полегшення симптомів ОА паралельно з фармакологічним лікуванням, а також для оцінки можливості використання теплолікування (ультразвуку), мануальної терапії, фізичних вправ або фіксації суглоба, та інших методів (бальнеотерапія, акупунктура, черезшкірна електронейростимуляція (ЧЕНС) тощо).

Відповідно до Рекомендацій ACR (American College of Rheumatology): акупунктура і ЧЕНС можуть бути нефармакологічною альтернативою хірургічному втручанню, якщо воно протипоказане чи пацієнт не погоджується на операцію.

#### **Етап 1-б. Фармакологічне фонове лікування**

Метою його є визначення початкової тривалої терапії, яка може полегшити чи усунути симптоми та забезпечити знеболювальний ефект.

1. Регулярне застосування парацетамолу в дозах не вище 3 г/добу.
2. Більш безпечним і розумним підходом є використання фонові терапії тривалими SYSADOA (НПЗП тривалої дії) у поєднанні із прийомом парацетамолу на вимогу для короткочасного знеболення

(глюкозаміна сульфат в дозі 1500 мг 1 раз на добу). Якщо ефект недостатній, то до фонових препаратів можна додати місцеві НПЗП паралельно з нефармакологічним лікуванням.

## **Етап 2. Розширене фармакологічне ведення пацієнтів із персистуючими симптомами**

Якщо 1-й етап є недостатньо ефективним, а також у пацієнтів із помірним або сильним болем, проводять розширене фармакологічне лікування:

- пероральні неселективні або ЦОГ-2-селективні НПЗП (можна застосовувати періодично чи постійно);
- внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти;
- внутрішньосуглобове введення кортикостероїдів (доцільні пацієнтам за наявності випоту; їх слід застосовувати протягом повторюваних циклів у зв'язку з короткостроковим знеболювальним ефектом).

## **Етап 3. Останні спроби фармакологічного лікування перед хірургічним втручанням**

Пацієнта, якому не допомогли всі наведені вище послідовні підходи, можна розглянути як кандидата для проведення хірургічної операції. Останньою спробою фармакологічного лікування у таких пацієнтів може стати:

- застосування слабких опіоїдів короткої дії (трамадол);
- комбінована терапія із застосуванням трамадолу і парацетамолу при поєднанні з НПЗП;
- антидепресанти (часто застосовують при хронічних больових синдромах у зв'язку з їх впливом на нейротрансмітери - серотонін і норадреналін).

## **Етап 4. Фармакологічне та хірургічне лікування**

- Повна заміна суглоба.
- Однополюсна заміна колінного суглоба (ефективна при ураженні тільки однієї камери колінного суглоба).
- Остеотомія великогомілкової кістки (при ураженні медіальної камери колінного суглоба).

Для пацієнтів із вираженою симптоматикою, в яких хірургічне втручання протипоказане, або у разі, якщо пацієнти не погоджуються на операцію, останнім фармакологічним методом лікування можуть стати класичні пероральні чи трансдермальні опіоїди, хоча їх незначна чи

помірна ефективність переважається підвищенням ризику розвитку небажаних явищ.

### Тести і задачі

#### 1. Для генералізованого ОА не характерно ураження:

- а) дистальних міжфалангових суглобів;
- б) проксимальних міжфалангових суглобів;
- в) променево-зап'ясткових суглобів;
- г) колінних суглобів.

#### 2. Для ОА характерні:

- а) механічні болі;
- б) хруст в суглобі;
- в) підвищення температури шкіри над суглобом;
- г) припухлість суглоба;
- д) гіперпігментація шкіри над ураженим суглобом.

#### 3. Фактори, які призводять до розвитку ОА:

- а) дисплазія суглобів;
- б) ендокринні порушення;
- в) функціональне перенавантаження з мікротравматизацією;
- г) спадкове зниження резистентності хряща до звичайних навантажень;
- д) гостре або хронічне запалення суглоба.

#### 4. Суглоби, які найчастіше уражаються при ОА:

- а) дистальні міжфалангові;
- б) проксимальні міжфалангові;
- в) I зап'ястково-п'ястні;
- г) тазостегнові;
- д) ліктьові;
- е) колінні;
- ж) п'ястково-фалангові;
- з) хребтові;
- и) крижово-клубові зчленування;
- к) гомілкові.



**5. Болі при ОА:**

- а) затихають в спокої;
- б) посилюються після навантаження;
- в) зменшуються на тлі навантаження;
- г) «стартові».

**6. При ОА варіантами больового синдрому можуть бути всі, крім:**

- а) ранкова скованість більше 1 год;
- б) «стартові» болі;
- в) нічні болі, обумовлені внутрішньокістковою гіпертензією;
- г) болі при механічному навантаженні;
- д) болі, що пов'язані з блокадою суглоба.

**7. До клінічних проявів ОА відносяться:**

- а) крепітація при рухах;
- б) ранкова скованість менш 30 хв;
- в) ранкова скованість не менш 1 год;
- г) ентезопатії;
- д) деформації суглобів;
- е) обмеження рухомості в суглобах.

**8. Вид болі, що найбільш вірогідно вказує на приєднання вторинного синовіту при ОА?**

- а) механічний;
- б) нічний;
- в) стартовий;
- г) стресс-біль;
- д) посилюється на прикінці дня.

**9. При розвитку анкілоза тазостегнового суглоба в функціонально несприятливому положенні при ОА хворого слід спрямувати на наступне:**

- а) грязелікування;
- б) лікувальний масаж;
- в) протезування суглоба;
- г) синовектомію;

д) фізіотерапевтичне лікування.

**Відповіді:**

1–в; 2–а,б; 3–а,б,в,г,д; 4–а,г,е,з; 5–а,б,г; 6–а,в; 7–а,б,д,е; 8–а; 9–в.

**Ситуаційні задачі**

**1. Чоловік 75 років, скаржиться на болі в колінних суглобах при русі. Хворіє 10 років. Об'єктивно: Суглоби дефігуровані, при пальпації під час руху в них відчувається крепітація, незначне підвищення температури по латеральній поверхні лівого коліна.**

- Вкажіть найбільш вірогідний діагноз.
- Яке дослідження необхідно призначити для верифікації діагноза?
- Чим можна пояснити локальне підвищення температури?

**2 . Жінка 55 років, звернулась до лікаря з приводу деформації суглобів пальців рук та болем в них під час руху. Об'єктивно: невеликі кісткові утворення по бічним поверхням дистальних міжфалангових суглобів, трохи болючі при пальпації.**

- Яке захворювання можливо припустити?
- Які зміни можливі на рентгенограмі?
- Складіть план обстеження хворої.

