

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет

РЕВМАТОЛОГІЯ

Навчальний посібник

За загальною редакцією доктора медичних наук,
професора Л. Н. Приступи, доцента Г. А. Фадєєвої

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету



Суми
Сумський державний університет
2019

УДК 616.72-002.77(075.8)

P32

Авторський колектив:

- В. Г. Псарьова*, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти Сумського державного університету;
Н. М. Кириченко, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти Сумського державного університету;
О. С. Погорелова, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти Сумського державного університету;
В. В. Лаба, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти Сумського державного університету;
В. В. Качковська, кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти Сумського державного університету

Рецензенти:

- Т. Й. Мальчевська* – доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ);
В. Ф. Орловський – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини Медичного інституту Сумського державного університету

*Рекомендовано до видання
вченою радою Сумського державного університету
як навчальний посібник
(протокол № 12 від 22 травня 2019 року)*

Ревматологія : навчальний посібник / В. Г. Псарьова,
P32 Н. М. Кириченко, О. С. Погорелова та ін. ; за заг. ред.
проф. Л. Н. Приступи, доц. Г. А. Фадєєвої. – Суми : Сумський
державний університет, 2019. – 235 с.
ISBN 978-966-657-769-9

У навчальному посібнику розглянуті сучасні погляди на етіологію, патогенез, критерії діагностики та раціональну фармакотерапію ревматичних захворювань згідно із сучасними стандартами. Видання рекомендоване студентам 5–6-х курсів із дисципліни «Внутрішня медицина», а також лікарям-інтернам за фахами «Внутрішні хвороби» та «Загальна практика – сімейна медицина».

УДК 616.72-002.77(075.8)

© Псарьова В. Г., Кириченко Н. М.,
Погорелова О. С. та ін., 2019

ISBN 978-966-657-769-9 © Сумський державний університет, 2019

ВСТУП

Актуальність написання навчального посібника «Ревматологія» зумовлена зміною й модифікуванням підходів як до діагностики, так і до лікування хворих ревматичного профілю.

Його мета – надання студентам, інтернам необхідної актуальної інформації щодо етіології, патогенезу, критеріїв діагностики, диференціальної діагностики й лікування ревматичних захворювань. У ньому наведені сучасні класифікації, алгоритми діагностики, підходи до терапії, що базуються на даних доказової медицини. Також детально розглянуті терапевтичні можливості біологічної терапії.

Видання рекомендоване студентам медичних закладів вищої освіти III–IV рівнів акредитації, лікарям-інтернам спеціальностей «Внутрішні хвороби» й «Загальна практика – сімейна медицина».

Розділ 1

ГОСТРА РЕВМАТИЧНА ЛИХОМАНКА ТА ХРОНІЧНА РЕВМАТИЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ

Гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) і хронічна ревматична хвороба серця (ХРХС) – системні захворювання сполучної тканини з переважним ураженням серця, ускладнення назофарингіту або тонзиліту, спричиненого бетагемолітичним стрептококом групи А (БГСА), що виникає внаслідок автоімунної відповіді на епітопи стрептокока. ХРХС – наслідок перенесеної ГРЛ із формуванням вади серця після запалення й подальшого розвитку крайового фіброзу та склерозу сполучної тканини клапанів серця.

Епідеміологія. За даними ВООЗ, захворюваність на ГРЛ становить від 0,55 до 11 осіб на 1 000 населення, а в Україні – 4,4 на 100 тисяч населення. Найчастіше ГРЛ уражає вікову групу 5–15 років. Його рідко діагностують у осіб, старших за 25 років. Більше ніж 15 млн осіб у світі хворіють на ГРЛ, понад 63 млн страждають на симптомну серцеву недостатність унаслідок ХРХС і потребують частих госпіталізацій і проведення оперативних втручань на серцевих клапанах упродовж 5–10 років після початку захворювання. Показники смертності від ХРХС у світі – від 4,5 (Європа) до 8,2 (Китай) на 100 тисяч населення. Розповсюдженість ГРЛ в Україні, за даними 2006 року, становить 29 хворих на 100 тисяч населення; частота розвитку серцевих вад – 60–70 на 100 тисяч населення.

Етіологія. Чинник ГРЛ і ХРХС – перенесена БГСА-інфекція (фарингіт (назофарингіт) або тонзиліт). Сьогодні відомі близько 80 штамів БГСА, серед яких найбільш вірулентні й пов'язані з розвитком ГРЛ групи стрептококів, що мають специфічні («ревматогенні») типи М-протеїнів (штами: М1, М3, М5, М6, М14, М18, М19, М24, М27, М29). М-протеїн пригнічує фагоцитоз, сприяє пенетруванню збудника в тканини організму хазяїна й швидкому розмноженню стрептококів.

У патогенезі важливі три аспекти: особливості збудника захворювання, антигенна спільність між стрептококами й кардіоміоцитами та генетично детермінована схильність до ревматизму.

На сьогодні найбільш доведена автоімунна теорія пато-

генезу ГРЛ/ХРХС, що ґрунтується на молекулярній мімікрії антигенів БГСА й тканин організму господаря, що призводить до утворення автореактивних клонів Т-клітин, продукування автоантитіл і формування класичного хронічного автоімунного запалення в органах-мішенях. Воно продовжується й після повної елімінації бактеріального агента з організму (БГСА виявляють бактеріологічними методами лише в 11 % хворих на ГРЛ). Антистрептококові антитіла перехресно реагують із антигенами міокарда, серцевих клапанів, скелетних м'язів. Ушкодження тканин серця антитілами (антистрептолізином, анти-ДНК-азою-В, антигіалуронідазою) з розвитком запалення призводить до вивільнення інших автоантигенів – ламініну, тропоміозину, молекул судинної адгезії – з активованого запаленням ендотелію клапанів. Це активує Т-клітинну імунну відповідь, сприяє неоваскуляризації клапанів серця й підтриманню хронічного запального процесу за участю фактора некрозу пухлин (ФНП- α , інтерферону (ІФН- γ)). Установили також зв'язок між розвитком ХРХС і наявністю певних антигенів системи: HLA- DR7, DR53, DR4, DR9; DQA-0104, DQA-0531, DQA-0501 (залежно від етнічної належності хворих).

Патогістологічно сполучна тканина стадійно ушкоджується в уражених органах: I стадія (зворотна) – мукоїдне набухання; II стадія (зворотна) – фібриноїдні зміни; III стадія – фібриноїдний некроз і формування специфічних гранульом Ашоффа – Талалаєва; IV стадія (незворотна) – фаза склерозу.

Зараз ревматичний процес має такі особливості: перебіг захворювання більш легкий, частіше діагностують мінімальний і середній ступені активності процесу, рідко розвиваються тяжкий кардит, застійна недостатність кровообігу й вісцерити, знизився відсоток формування вад серця та їх тяжкість. Простежується тенденція до підвищення захворюваності на ГРЛ у старшому віці (20–30 років).

Клінічна класифікація гострих ревматичних лихоманок (Асоціація ревматологів України, 2003 р.)

1. *Клінічні варіанти:*
 - гостра РЛ;
 - повторна (рецидивна) РЛ.

2. *Клінічні прояви:*

а) основні: кардит, артрит, хорея, кільцеподібна еритема, ревматичні вузлики;

б) додаткові: лихоманка, артралгії, абдомінальний синдром, серозити.

3. *Можливий наслідок* – хронічна ревматична хвороба серця: без вади серця, з вадою серця.

4. *Недостатність кровообігу* – СН, ФК: I (ФК II–I); II A (ФК III–II); II Б (ФК IV–III); III (ФК IV, рідко III).*

*СН визначають згідно з критеріями класифікації Василенка – Стражеска; ФК – за Нью-Йоркською класифікацією (1964 р.).

Таблиця 1.1 – Класифікація набутих вад серця (АРУ, 2000 р.)

Критерій поділу	Коментар
<i>За етіологією:</i> – ревматичні; – неревматичні	Розглядали лише ревматичні вади
<i>За локалізацією:</i> – мітральні; – аортальні; – вади тристулкового клапана; – вади клапана легеневої артерії	Набуті вади клапана легеневої артерії діагностують рідко
Ізольовані	«Чистий» стеноз чи недостатність одного клапана
Комбіновані: – з переважанням стенозу; – з переважанням недостатності; – без переважання	Стеноз і недостатність одного клапана
Сполучені	Ураження кількох клапанів

Таблиця 1.2 – Стадії набутих вад серця

Стадії вади серця	Мітральний стеноз	Мітральна недостатність	Аортальний стеноз	Аортальна недостатність
I	Компенсації		Повної компенсації	
II	Легеневого застою	Субкомпенсації	Прихованої СН	
III	Правошлуночкової недостатності		Відносної коронарної недостатності	Субкомпенсації
IV	Дистрофічна		Вираженої лівошлуночкової недостатності	Декомпенсації
V	Термінальна			

Таблиця 1.3 – Класифікація хронічної ревматичної хвороби серця (АРУ, 2003 р.)

Активність процесу	Клінічний прояв набутої вади серця	Стадія	СН	
			Стадія	ФК
<i>Неактивний</i>	Вади серця	I	I	I
<i>Активний:</i> I – мінімальна; II – помірна; III – висока		II	II А	II
		III	II Б	III
		IV	III	IV
		V		

Клінічні прояви

Ревматичний кардит. Кардит виникає в 70–85 % усіх ГРЛ. Для ревматичного кардиту характерне впливання патологічного процесу на всі оболонки серця, проте найбільше на міокард та ендокард. Основний наслідок гострого ревмокардиту – формування набутої клапанної вади серця. Здебільшого він уражає мітральний клапан або розвивається поєднане ураження

мітрального й аортального клапанів. Ізольоване ураження аортального чи тристулкового клапана ревматизму не властиве. При гострому кардиті можливі слабкість, підвищена втомлюваність, задишка, серцебиття, біль або неприємні відчуття в ділянці серця.

Діагностичні критерії кардиту:

- біль чи неприємні відчуття за грудиною;
- задишка;
- серцебиття;
- тахікардія;
- послаблення I тону на верхівці серця;
- шум на верхівці серця: систолічний (слабкий, помірний, сильний); діастолічний;
- симптоми перикардиту;
- збільшення розмірів серця;
- ЕКГ-дані: подовження інтервалу PR (PQ), екстрасистоля, ритм АВ-з'єднання й інші порушення ритму;
- симптоми недостатності кровообігу;
- зниження або втрата працездатності.

Якщо у хворого 7 із 11 критеріїв, діагноз «кардит» вважають достовірним.

Під час першої атаки ГРЛ кардит установлюють за голосистолічним шумом на верхівці серця під час аускультування, характерним для регургітації на мітральному клапані, та/або раннім чи мезодіастолічним шумом аортальної регургітації на основі серця, шумом тертя перикарда або збільшення серця із симптомами СН. Якщо серце було ураженим уже на момент першої атаки ГРЛ, то в разі повторних атак кардит розвивається майже завжди. Ревмокардит проблематично діагностувати під час повторної атаки ГРЛ, особливо, якщо кардит – єдиний прояв активності процесу. У хворих зі сформованою ХРХС у разі повторної атаки ГРЛ кардит може проявлятися загостренням хронічної СН (ХСН), проте іноді неможливо простежити нові зміни на тлі наявного ураження серця. Симптоми СН при першій атаці ГРЛ – ознака активного ревматичного кардиту. Впродовж ведення хворого важливо розрізняти, чим є ХСН: наслідком повторного кардиту чи декомпенсацією прогресуючого клапанного

ураження серця, тому що застосування стероїдів при гострому кардиті показане, а при ХРХС недоцільне. Повторні ураження серця можуть мати безсимптомний перебіг.

Перикардит діагностують за шумом тертя перикарда; проявляється болем у грудній клітці, збільшенням розмірів серця за наявності випоту. Шум тертя перикарда може маскувати аускультативну картину ураження клапанів.

Міокардит без ознак ураження клапанів не є проявом ревматизму і його не розглядають як ознаку для діагностики ревмокардиту.

Ревматичний артрит – один із найчастіших клінічних проявів і діагностичних критеріїв ГРЛ (виявляють у 75 % хворих). Для ревматичного артриту типовий мігруючий поліартрит великих суглобів (часто з ураженням коліних і гомілково-стопних суглобів). Ураження середніх суглобів (променево-зап'ясткових, ліктьових, плечових і кульшових) діагностують рідше; дрібних суглобів кисті, стопи й шиї – ще рідше. Уражені суглоби різко болять, рухомість у момент атаки в них обмежена. На периартикулярні тканини також впливає патологічний процес (спричиняє припухлість, локальні гіперемії та підвищення температури тіла). Запальний процес мігрує суглобами й закінчується повним одужанням.

Ревматичні вузлики – рідкісний клінічний прояв ГРЛ на сучасному етапі (у 2 % хворих). Вузлики розміром 0,5–2,0 см – щільні, малорухомі, безболісні утворення у фасціях, апоневрозах за ходом періосту, суглобових сумках, підшкірній клітковині. Типова локалізація – розгинальні поверхні ліктьових, колінних, п'ястково-фалангових суглобів, остистих відростків хребців. Ревматичні вузлики з'являються непомітно для хворих і швидко зникають (за 1–2 тижні), зворотно розвиваються без залишкових явищ.

Хорея. Ревматичну хорею здебільшого діагностують у дитячому й підлітковому віці.

Ознаки:

- 1) хореїчний гіперкінез м'язів обличчя, кінцівок, шиї, тулуба;
- 2) м'язова дистонія з переважанням гіпотонії;
- 3) статокординаційні порушення під час ходіння, спря-

мованих рухів (похитування, нестійкість у позі Ромберга);

4) судинна дистонія;

5) психопатичні прояви (егоїстичність, емоційна нестійкість, пасивність, неухважність, стурбованість, руховий неспокій).

Гіперкінези проявляються кривлянням, порушенням почерку, незрозумілістю мови, дизартрією, некоординованими хаотичними рухами. Симптоми: симптом Черні – втягування епігастральної ділянки на вдиху; симптом Філатова – неспроможність одночасно закрити очі й висунути язик; симптом «в'ялих плечей» – під час підняття хворого поперех пахи голова занурюється в плечі; симптом «хореїчної кисті» – згинання в променево-зап'ястковому суглобі, розгинання в п'ястково-фалангових і міжфалангових суглобах витягнутої вперед руки; симптом Гордона – затримка зворотного згинання гомілки під час викликання колінного рефлексу внаслідок тонічної напруги m. quadriceps; підвищення сухожилкових рефлексів, клонус стоп. Гіперкінези при хореї підвищуються під час хвилювання, фізичного навантаження та повністю зникають під час сну.

Здебільшого хорея триває 2–3 місяці. Після антиревматичної терапії хорея зникає через 1–2 місяці. При хореї вада серця формується дуже рідко.

Кільцеподібна еритема – специфічний, але рідкісний для ГРЛ висип (у близько 2 % хворих) у формі блідо-рожевої, іноді ледь помітної еритеми (тонкого кільцеподібного обідка з чітким зовнішнім і менш чітким внутрішнім краями) або папул, елементи яких зливаються в химерні фігури на плечах, тулубі, рідше – ногах. Шкірний висип не спричиняє жодних суб'єктивних відчуттів, не реагує на застосування протизапальних препаратів і зазвичай повністю зникає.

Абдомінальний синдром. Симптоми цього синдрому: раптова поява дифузного чи локалізованого болю в животі, нудота, блювання, розлади травлення. Біль буває різних проявів, має мігруючий характер, супроводжується лихоманкою, помірним напруженням черевної стінки. Основа абдомінального синдрому – ревматичний перитоніт, часто поєднаний із серозитами й поліартритом. Зазвичай через декілька днів перитонеальні симптоми зникають, рецидиви не типові.

Ураження органів травлення можуть також зумовлювати активність ревматичного процесу, загострення супутньої патології ШКТ і побічні ефекти застосування протиревматичного лікування (антибіотиків та НПЗП).

Ревматичне ураження легень переважно розвивається у дітей як пневмоніт, легеневий васкуліт і плеврит.

Ревматичні ураження нирок часті й різноманітні (від лихоманкової протеїнурії до гломерулонефриту та застійної нирки), але значущі й виникають рідко.

Описані також ураження ендокринних залоз: ревматичний тиреоїдит, гіпофункція наднирників), очей (ірит, іридоцикліт), крові (помірна анемія, лейкоцитоз (помірний нейтрофільний і навіть гіперлейкоцитоз зі збільшенням вмісту плазмотитів у кістковому мозку).

Діагностика

Лабораторні дані. Для підтвердження наявності стрептокової інфекції застосовують мікробіологічне дослідження мазка з поверхні мигдаликів та/або задньої стінки глотки. Доцільний метод експрес-діагностики, що ґрунтується на прямому виявленні стрептокового антигена в мазках. Це дає можливість одержувати результат через 5–15 хвилин.

Загальний аналіз крові: лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ. Біохімічний аналіз крові: диспротеїнемія – збільшення рівня α_2 і γ -глобулінів, СРБ, серумоїда, сілової кислоти, фібрину, ДФА (дифеніламінової проби), гаптоглобуліну, АсАТ (аспартатамінотрансферази).

Інструментальні дані. На ЕКГ: подовження інтервалу PQ (PR), ознаки порушення ритму, гіпертрофії відділів серця, зміна сегмента ST і зубця T.

Дані ехоКГ: при гострому ревматичному кардиті розтягуються фіброзне кільце серцевого клапана й хорди, що призводить до пролапса передньої (частіше) чи задньої стулки МК; іноді розвивається розрив хорди. При вальвуліті МК проявляються потовщення стулок, їх «кошлатість», гіпокінезія задньої стулки, зменшення загальної екскурсії стулок, мітральна регургітація. При вальвуліті АК виявляють аортальну регургітацію. Оцінюють наявність перикардиту, визначають скоротливість міокарда ЛШ.

Таблиця 1.4 – Модифіковані критерії Джонса для діагностики ревматичної лихоманки (American Heart Association, 2015 р.)

Докази попередньої БГСА-інфекції глотки для всіх груп хворих	
Первинна ГЛ	2 великих критерії або 1 великий плюс; 2 малих критерії
Повторна ГЛ (за наявності в анамнезі верифікованої ГЛ або ХРХС)	2 великих критерії чи 1 великий плюс; 2 малих критерії або 3 малих критерії
Великі критерії	
Популяції низького ризику*	
Клінічний і/або субклінічний кардит	
Артрит	
Поліартрит	Моноартрит або поліартрит. Поліартралгія
Хорея	
Кільцеподібна еритема	
Ревматичні вузлики	
Малі критерії	
Популяції низького ризику	Популяції помірного й високого ризиків
Поліартралгія	Моноартралгія
Лихоманка ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Лихоманка ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)
ШОЕ ≥ 60 мм/г і/або СРБ $\geq 3,0$ мг/дл	ШОЕ ≥ 30 мм/г і/або СРБ $\geq 3,0$ мг/дл
Подовження інтервалу PR на ЕКГ з урахуванням вікових змін (якщо кардит – великий критерій)	

Примітка. * – популяцією низького ризику вважають таку, в якій захворюваність на ГЛ менша ніж 2 випадки на 10 000 дитячого населення (віком 5–14 років) або частота ХРХС менша за 1 випадок на 1 000 населення

При хронічному процесі відбувається потовщення хорд та клапанів, їх фіброз, склероз і кальцифікація.

Таблиця 1.5 – Лабораторні показники активності ревматизму

Показник	Неактивна фаза	Активна фаза		
		I ступінь	II ступінь	III ступінь
Лейкоцити, 10^9 /л	6–7	8–10	10–12	12 і вище
Особливості лейкоформули	немає	немає	Помірний нейтрофільоз, моноцитоз	Виражений нейтрофільоз, моноцитоз, еозинофілія
ШОЕ, мм/год	До 10	До 20	20–40	40 і вища
Фібриноген, г/л	До 4,0	4–5	5–6	7 та вищий
Серомукоїд, од. опт. щільн.	До 0,20	0,20–0,22	0,22–0,30	0,30 і вищий
Гексози, г/л	0,8–1,0	1,0–1,2	1,2–1,8	1,9 та вищі
Сіалові кислоти, од. опт. щільн.	0,20	0,20–0,25	0,25–0,30	0,35–0,40
СРБ	–	– або +	++	+++ чи ++++
α -2-глобуліни, % г/л	6–12 до 0,08	До 10, 0,08–0,12	11,5–16 0,12–0,15	16–25, більше ніж 0,15
γ -глобуліни, % г/л	12–21 до 0,16	До 19, 0,16–0,20	21–23, 0,20–0,25	23–25, більше за 0,25
Титр АСЛ-О	1 : 160– 1 : 250	1 : 250	1 : 300– 1 : 600	1 : 600– 1 : 1 200
Титр АСГ	< 1 : 300	1 : 300	Вищий за 1 : 300	Вищий ніж 1 : 300
Титр АСК	< 1 : 300	1 : 300	Вищий ніж 1 : 300	Вищий за 1 : 300
Титр анти-ДНК-ази-В	< 1 : 800	1 : 800	1 : 800– 1 : 1 200	Вищий ніж 1 200

Рентгенографія органів грудної клітки визначає форму й розмір серця, наявність застою в легенях, плевриту, перикардиту.

Диференціальна діагностика

Диференціальну діагностику ГРЛ проводять з іншими захворюваннями залежно від ступеня вираженості основних ознак. Так, *диференціальна діагностика ревматичного артриту* передбачає спростування таких діагнозів: ревматоїдного артриту (РА), реактивної артропатії, туберкульозу, псоріатичної артропатії, алергічного артриту, хвороби Лайма, септичного артриту тощо. Основна відмінність РА від ревматичного – стійкість артриту й деформування суглобів упродовж прогресування РА. При ГРЛ артрит має мігруючий характер без подальшого деформування суглобів. Симптоми РА: ранкова скутість, артрит довше ніж 3 місяці, ураження переважно дрібних суглобів. Рентгенологічно при РА звужені суглобові щілини, кісткові ерозії, остеопороз; лабораторно можлива наявність РФ, АЦЦП.

При реактивному артриті диференціація з ревматичним процесом може бути дуже складною, якщо це постстрептококовий артрит. ГРЛ, порівнюючи з постстрептококовим артритом, більш властива лихоманка понад 38° С, мігруючий характер симетричного артриту, більша кількість залучених суглобів, більш високі значення ШОЕ й СРБ, швидша відповідь на протизапальну терапію та менша частота рецидивів після припинення лікування. Постстрептококовий реактивний артрит починається через 10–27 днів після інфекції, вражає великі й малі суглоби та хребет, не має швидко прогресуючого мінливого характеру й не відповідає на застосування ацетилсаліцилової кислоти.

Реактивна артропатія розвивається не лише після стрептокової інфекції носоглотки, а й після кишкової або урогенної інфекції (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Cryptosporidium parvum*, *Giardia intestinalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma*). При таких артропатіях збудників ідентифікують мікробіологічними, імунологічними та молекулярно-біологічними методами.

Для встановлення туберкульозного ураження суглобів

важливо з'ясувати наявність контакту з хворим на туберкульоз в анамнезі. Найчастіше при туберкульозі проявляються хронічний моноартрит кульшового чи колінного суглоба, можливі туберкульозні вогнища в легенях та інших органах. Проба Манту, артроскопія з біопсією, виділення мікобактерій сприяють правильній діагностиці.

Псоріатична артропатія часто поєднується зі шкірними проявами псоріазу. Поширені асиметричні ураження периферичних суглобів, моно- чи олігоартрити й тендовагініти пальців.

При хворобі Лайма в анамнезі необхідно з'ясувати наявність укусу кліща. Для встановлення діагнозу важливе виявлення антитіл до *Borrelia burgdorferi*.

При септичному артриті вирішальне значення мають дані пункційної біопсії з бактеріологічним дослідженням синовіальної рідини, найчастіше виявляють *Staphylococcus aureus*.

Ревматичний артрит необхідно відрізнити від мікрокристалічних артритів і захворювань суглобів, зумовлених відкладенням у них мікрокристалів: уратів натрію, пірофосфату кальцію, гідроксиapatиту кальцію, оксалатів. Діагностично цінне дослідження синовіальної рідини під мікроскопом: кристали уратів натрію мають форму голок або паличок, пірофосфату кальцію – ромбів чи паличок, оксалату кальцію – біпірамідальну форму, гідроксиapatиту кальцію – монето-подібну або неправильну. На рентгенограмі: відкладення солей кальцію у формі вогнищевих або лінійних тіней у суглобовому хрящі, найчастіше в колінних, плечових, кульшових суглобах, лобковому симфізі; при гідроксиapatитній артропатії кальцифікація сухожиль і зв'язок.

Диференціальна діагностика ревматичного кардиту передбачає спростування фізіологічної кардіопатії, пролапса МК, уроджених вад серця, бактеріального ендокардиту, гіпертрофічної кардіоміопатії, вірусного або ідіопатичного міокардиту й перикардиту. При функціональній кардіопатії виявляють вегетативні розлади, нормальні лабораторні показники, хронічні вогнища інфекції. Неревматичному кардиту властиві: зв'язок із вірусними захворюваннями, стійкість кардіальних скарг, типові зміни на ЕКГ (порушення ритму, провідності).

При ідіопатичному пролапсі МК простежуються ознаки дисплазії сполучної тканини, пролабує переважно задня стулка МК. Із ревматичним ураженням серця необхідно диференціювати первинний пролапс мітрального клапана. При пролапсі вислуховують феномен систолічного клацання, інколи в поєднанні із систолічним шумом, а верифікують ехокардіографічно (з визначенням мітральної регургітації, міксематозної дегенерації). Але вторинний пролапс може розвинутися на тлі ревматизму. Для виявлення останнього потрібно застосувати критерії Джонса з підтвердженням стрептококової етіології захворювання.

Уроджені аномалії МК та АК підтверджують ЕхоКГ. Уроджену недостатність МК діагностують дуже рідко.

Вальвуліт при ГРЛ потребує спростування інфекційного ендокардиту. Етіологічні чинники останнього: *Streptococcus viridans* (*S. mutans*, *S. sanguis*, *S. mitis*), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* (*S. bovis*, *S. faecalis*), НАСЕК (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actino mycetem comitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* spp, *Kingella kingae*) та інші мікроорганізми. Установлюють бактеріальний ендокардит згідно з критеріями Дюка. Має значення септичний стан, підтверджений позитивними результатами бактеріологічного дослідження крові, наявністю вегетацій на ехокардіограмі, симптома Лука – Лібмена (петехій із блідим центром на кон'юнктиві нижньої повіки), плям Джейнуея (невеликих еритематозних плям або геморагій на долонях чи стопах) і Рота (округлих або овальних крововиливів у сітківку з білими ділянками в центрі), вузликів Ослера (дрібних болючих еритематозних припухань на кінчиках пальців), мінливого характеру кардіального шуму й інших проявів. На відміну від ГРЛ при бактеріальному ендокардиті переважно уражені АК, рідше інші клапани серця.

Диференціальну діагностику ревматичного вальвуліту необхідно проводити також із міксомомою серця, хворобою Кавасакі, первинним антифосфоліпідним синдромом, неспецифічним аортоартеріїтом, системним червоним вовчаком, анкілозивним спонділоартритом, кальцинуючим аортальним стенозом.

При вірусному міокардиті на відміну від ГРЛ немає вальвуліту. Час між інфікуванням і розвитком кардіальних

проявів коротший, ніж при ГРЛ, зокрема ураження серця може виникнути на тлі самої вірусної інфекції. Перикардит на тлі ГРЛ – здебільшого складає панкардиту. Інфекційний перикардит має переважно вірусну (домінують Коксакі та ЕСНО) або бактеріальну (найчастіше це *Staphylococcus aureus*) етіологію. В осіб із ВІЛ-інфекцією особливо уважно необхідно спростовувати туберкульозний перикардит.

Малу хорею необхідно диференціювати із захворюваннями, один із симптомів яких – безладні, хаотичні, уривчасті, різкі, неусвідомлювані рухи. Необхідно спростувати такі захворювання: СЧВ, медикаментозну інтоксикацію, хворобу Вільсона, енцефаліт, сімейну хорею (хорею Гентингтона), васкуліт, пухлину, хворобу Лайма. Для диференціального діагнозу потрібний поглиблений неврологічний огляд, за показаннями застосовують додаткові обстеження: електроенцефалографію, КТ і МРТ головного мозку.

При СЧВ один із діагностичних критеріїв неврологічних уражень – судомні напади (скронева епілепсія, гіперкінези) або психози. Ураження центральної нервової системи спричиняють судинні патології: васкулопатії, тромбози, справжні васкуліти, інфаркти й геморагії. При СЧВ у цереброспінальній рідині виявляють антинейрональні антитіла, підвищений рівень білка, збільшення клітинного складу. При малій хорей спинномозкова рідина не змінена. Головний біль при ЦНС-люпусі стійкий до анальгетиків, але відповідає на лікування ГК.

Лікарські засоби, що можуть спричинити хорею: агоністи дофаміну, амфетаміни, антихолінергічні засоби, карбамазепін, метилфенідат, наркотичні анальгетики, пероральні контрацептиви, препарати кальцію, протиепілептичні засоби.

Хорея Гентингтона – спадкова патологія за аутосомно домінантним типом із прогресуючим перебігом хорейних гіперкінезів. Клінічно проявляється здебільшого після 30 років, діагноз верифікують на молекулярно-генетичному рівні. Симптоми цього захворювання – швидкі стереотипні рухи: підморгування, нахмурювання брів, шмигання носом, помикування плечей, підстрибування, кашель, поперхування, зітхання, схлипування, викрикування звуків тощо. Ці моторні або вокальні тики посилюються внаслідок впливу емоцій,

зменшуються в спокої. Синдром Туретта – генетично зумовлене захворювання, що клінічно проявляється поєднанням моторних і вокальних тиків.

Енцефаліти вірусної етіології можуть спричиняти ентемовіруси, герпетична інфекція, арбовіруси, респіраторні віруси та інші. У клінічній картині лихоманка, головний біль, судоми, порушення свідомості, вогнищеві неврологічні симптоми. Під час диференціальної діагностики важливе значення мають дослідження спинального ліквору, методи нейровізуалізації, лабораторні методи верифікації вірусної етіології захворювання.

Зміни шкіри при ГРЛ необхідно відрізнити від висипу алергічного походження, erythema nodosum при інфекціях (вірусу Епштейна – Барра, кору, парвовірусу В19, туберкульозу, Yersinia), СЧВ, саркоїдозі, лімфомах та інших хворобах, а ревматичні вузлики – від ревматоїдних та інших.

Приклади формулювання діагнозу

1. Гостра ревматична лихоманка. Кардит, атріовентрикулярна блокада I ступеня. СН II А зі збереженою ФВ ЛШ, ФК III. Артрит колінних і гомілковостопних суглобів. ФНС II. Кільцеподібна еритема.

2. Гостра ревматична лихоманка. Хорея.

3. Хронічна ревматична хвороба серця. Мітральна вада з переважанням стенозу II ступеня. Постійна форма фібриляції передсердь, тахісistolічний варіант. СН II А зі збереженою ФВ ЛШ, ФК III.

Лікування гострої ревматичної лихоманки

Пацієнтів із ГРЛ, діагностованою вперше або в період рецидиву, необхідно госпіталізувати в спеціалізовані ревматологічні або кардіоревматологічні відділення обласних чи міських лікарень. Орієнтовна тривалість лікування – 10–14 діб. Госпіталізація хворих на ГРЛ обов'язкова, бажано з додержанням лікарняного режиму. Рекомендують дієту, збагачену вітамінами й білком, з обмеженням солі та вуглеводів. Фізіотерапевтичне лікування при ГРЛ протипоказане.

Цілі лікування:

- ерадикація БГСА;
- гальмування активності запального процесу;

- попередження у хворих із перенесеним кардитом формування ревматичної вади серця;
- компенсація застійної серцевої недостатності у хворих із набутими вадами серця.

Етіотропна (антистрептококова) терапія

Бензилпеніцилін застосовують дозою 500 тис. – 1 млн ОД 4 рази на добу внутрішньом’язово впродовж 10 днів. Далі доцільні пеніциліни пролонгованої дії в режимі вторинної профілактики – бензатин бензилпеніцилін 2,4 млн МО внутрішньом’язово 1 раз у 3 тижні. У разі непереносимості пеніцилінів застосовують макроліди або лінкозаміди.

Перевага макролідів водночас із високою протистрептоковою активністю – здатність створювати високу тканинну концентрацію у вогнищі інфекції з подальшим повільним вивільненням упродовж декількох діб, короткий (зокрема, для азитроміцину) курс лікування, гарна переносимість.

Призначають:

- азитроміцин 0,5 г/добу перорально в 1-шу добу, потім 0,2 г/добу впродовж 6 діб;
- мідекаміцин 1,2 г/добу перорально за 3 приймання впродовж 10 діб;
- рокситроміцин 0,3 г/добу перорально за 2 приймання впродовж 10 діб;
- кларитроміцин 0,5 г/добу перорально за 2 приймання впродовж 10 діб;
- спіраміцин 6 млн ОД/добу перорально за 2 приймання впродовж 10 діб.

У разі непереносимості макролідів і β -лактамних антибіотиків застосовують лінкозаміди:

- кліндаміцин 0,6 г/добу внутрішньом’язово за 4 введення впродовж 10 діб;
- лінкоміцин 1,5 г/добу внутрішньом’язово за 3 введення впродовж 10 діб.

Протизапальна терапія

ГК показані при ГРЛ із вираженим кардитом і/або полісерозитами. Преднізолон призначають дозою 20 мг/добу за 1 приймання після їди до досягнення терапевтичного ефекту

(у середньому впродовж 2 тижнів). Потім дозу поступово знижують (на 2,5 мг кожні 5–7 днів) до повного скасування. Загальна тривалість курсу – 1,5–2 місяці.

НПЗП призначають при слабовираженому вальвуліті, ревматичному артриті без вальвуліту, мінімальної активності процесу (ШОЕ < 30 мм/год), після стихання високої активності й скасування ГК, при повторній РЛ на тлі ревматичної вади серця. Диклофенак застосовують 25–50 мг тричі на добу до нормалізації показників запальної активності (в середньому впродовж 1,5–2 місяців). За необхідності курс лікування НПЗП продовжують до 3–5 місяців.

Терапія застійної серцевої недостатності

Лікування застійної серцевої недостатності у хворих на ГРЛ і ХРХС мають ряд відмінностей. Зокрема, в разі розвитку серцевої декомпенсації як наслідку гострого вальвуліту застосування кардіотонічних препаратів недоцільне, тому що значного терапевтичного ефекту можна досягнути високими дозами преднізолону (40–60 мг на день). Водночас пацієнтам із ХРХС при застійній серцевій недостатності й без ознак кардиту призначення ГК не виправдане через посилення міокардіодистрофії.

Основні групи лікарських засобів для лікування

застійної серцевої недостатності у хворих на ГРЛ і ХРХС:

– діуретики: петльові – фуросемід; тiazидні й споріднені (гідрохлортiazид, індапамід; калійзберігаючі: спіронолактон, триамтерен);

– блокатори кальцієвих каналів із групи дигідропіридинів тривалої дії (амлодипін);

– β-адреноблокатори (карведілол, метопролол, бисопролол);

– серцеві глікозиди (дигоксин).

Дози й схеми застосування вищезазначених препаратів аналогічні дозам і схемам для лікування застійної серцевої недостатності іншої етіології.

Питання про доцільність застосування інгібіторів ІАПФ хворим ревмокардитом на тлі ХРХС потребує вивчення. Відомо, що ряд ефектів ІАПФ при застійній серцевій недостатності реалізується через активацію синтезу простагландинів і пригнічення руйнування брадикініну, що має судинорозширювальну дію. Тоді як основний механізм дії НПЗП (зокрема, дикло-

фенаку) – препарату вибору при повторних атаках ГРЛ – пов’язаний із гальмуванням синтезу простагландинів. Отже, спільне призначення НПЗП та ІАПФ може призвести до ослаблення вазодилатуючого ефекту останніх.

Хірургічне лікування. Характер оперативного втручання визначають на основі клапанних змін і стану хворого (пластика клапанів, протезування клапанів).

Первинна профілактика

Основа первинної профілактики – антимікробна терапія гострої й хронічної БГСА-інфекції верхніх дихальних шляхів (тонзиліту та фарингіту). Лише пацієнти з БГСА-інфекцією й підвищеним титром антистрептококових антитіл становлять групу ризику щодо розвитку ГРЛ/ХРХС та є джерелом передавання інфекції найближчому оточенню, водночас пацієнтів із БГСА без підвищених титрів антитіл вважають здоровими носіями.

Антимікробна терапія гострого БГСА-тонзиліту/фарингіту

Лікарські засоби першого ряду – β -лактамні антибіотики. Бензатин бензилпеніцилін внутрішньом’язово одноразово дорослим 2,4 млн ОД. Бензатин бензилпеніцилін внутрішньом’язово доцільно призначати в разі сумнівної комплаєнтності пацієнта щодо перорального приймання антибіотиків, ГРЛ в анамнезі у хворого або його найближчих родичів, несприятливих соціально-побутових умов, БГСА-інфекції в дитячих установах, школах і т. д.

Призначають:

- амоксицилін перорально 0,5 г тричі на добу 10 днів;
- феноксиметилпеніцилін перорально 0,5 г тричі на добу за 1 год до їди впродовж 10 днів;
- цефадроксил перорально 0,5 г двічі на добу впродовж 10 днів.

У разі непереносимості β -лактамних антибіотиків призначають макроліди:

- азітроміцин перорально за 1 год до їди впродовж 5 днів дорослим 0,5 г разово в 1-шу добу, потім по 0,25 г на добу впродовж наступних 4 днів;
- кларитроміцин перорально 0,25 г двічі на добу

впродовж 10 днів;

– рокситроміцин перорально 0,15 г двічі на добу за 1 год до їди 10 днів;

– спірамідин перорально 3 млн МО двічі на добу 10 днів;

– еритроміцин перорально 0,5 г тричі на добу за 1 годину до їди 10 днів.

Препарати резерву (в разі непереносимості β -лактамів і макролідів):

– лінкоміцин по 0,5 г тричі на день перорально за 1–2 години до їди впродовж 10 днів;

– кліндаміцин 0,15 г 4 рази на день перорально (запивати склянкою води) впродовж 10 днів.

Антимікробна терапія хронічного рецидивного БГСА-тонзиліту/фарингіту

Лікарські засоби першого ряду:

– амоксицилін/клавуланова кислота перорально впродовж 10 днів 0,625 г тричі на добу;

– цефуроксим перорально (відразу після їди) впродовж 10 днів 0,25 г двічі на добу;

– цефіксим перорально 400 мг 1 раз на день впродовж 7–10 днів.

Препарати резерву

(в разі непереносимості β -лактамічних антибіотиків):

– лінкоміцин 0,5 г тричі на день за 1–2 години до їди впродовж 10 днів;

– кліндаміцин 0,15 г 4 рази на день перорально (запивати склянкою води) впродовж 10 днів.

Під час первинної профілактики ГРЛ через високий рівень резистентності БГСА неефективні такі препарати: тетрацилін, фторхінолони II покоління, сульфаніламід, котримоксазол. Якщо необхідна тонзилектомія, її проводять через 2–2,5 місяця після початку атаки ГРЛ. Первинна профілактика також передбачає заходи для зміцнення імунітету й загальних адаптаційних механізмів організму. До них належать: раціональне фізичне навантаження, боротьба зі скупченням у приміщеннях, повноцінне харчування, додержання санітарно-гігієнічних норм.

Вторинна профілактика

Мета – попередження повторних атак і прогресування захворювання в осіб, які перенесли ГРЛ. Найбільший ризик повторної атаки ГРЛ упродовж 3 років після першої атаки в пацієнтів молодого віку й хворих із ревматичним ураженням серця. Кожному рецидиву передуватиме новий епізод стрептококової інфекції.

Вторинну профілактику починають у стаціонарі відразу після закінчення етіотропної антистрептококової терапії: бензатин бензилпеніцилін 2,4 млн МО внутрішньом'язово 1 раз на 3 тижні.

Тривалість вторинної профілактики для хворих, які перенесли ГРЛ без кардиту (артриту, хореї), – не менше ніж 5 років після атаки або до 18-річного віку (за принципом «що довше, то краще»); для хворих із вилікуваним кардитом без вади серця – не менше за 10 років після атаки або до 25-річного віку; для хворих зі сформованою вагою серця (зокрема, оперованою) – пожиттєво.

Для профілактики інфекційного ендокардиту при ваді серця під час проведення стоматологічних процедур або втручань на слизовій оболонці дихальних шляхів і стравоходу застосовують одноразово: амоксицилін 2 г перорально або ампіцилін 1 г парентерально чи кліндаміцин 600 мг, цефалексин/цефадроксил 1 г перорально чи цефазолін 1 г парентерально. У разі виконання втручань на слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, органах статевої або сечовивідної систем призначають ампіцилін в поєднанні з гентаміцином (у разі високого ризику – 2 дози), при алергії на пеніцилін – ванкоміцин із гентаміцином (1 доза); амоксицилін або ампіцилін (середній ризик – 1 доза); ванкоміцин (1 доза при алергії на пеніцилін і середньому ризику).

Критерії ефективності й очікувані результати лікування

1. Відсутність кардіальних і артралгічних синдромів.
2. Нормалізація показників активності запального процесу.
3. Нормалізація титрів стрептококових антитіл.
4. При ехокардіографії з боку клапанів і камер серця стабільність морфофункціональних показників.

Прогноз залежить від важкості ревмокардиту та його схильності до рецидивів, своєчасності й адекватності лікування

та профілактики. Частіше дорослі гинуть від СН на тлі вад серця, рідше – від тромбоемболічних ускладнень. Прогноз погіршує ранній початок хвороби. Рідше розвиваються серцеві вади й хвороба має більш сприятливий перебіг, якщо пацієнт старший за 25 років.

Розділ 2 СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Системний червоний вовчак (СЧВ) – СЗСТ, що розвивається на тлі генетично зумовленої патології імунорегуляторних процесів із появою неконтрольованого продукування антитіл до власних клітин і їх компонентів, розвитком аутоімунного й імунотоксичного хронічного запалення та ураженням багатьох органів і систем.

Епідеміологія. СЧВ на першому місці серед усіх СЗСТ за значущістю та на другому за частотою. Виникає в різних клімато-географічних зонах. Значущість проблеми обумовлена ураженням осіб працездатного, репродуктивного віку й несприятливим прогнозом, тому що СЧВ – потенційно смертельна хвороба. Незважаючи на те що зараз 20-річна виживаність сягає 70 %, упродовж перших років гинуть 25 % хворих. Пік захворюваності – 15–25 років, 90 % пацієнтів становлять жінки.

Етіологія СЧВ невідома. Ініціюють дебют захворювання тригери довкілля й інші екзогенні фактори. Першочергове значення має інсоляція. Ультрафіолетове випромінювання здатне змінювати антигенні властивості ДНК клітин шкіри, індуючи розвиток аутоімунних реакцій в осіб, а також посилює вивільнення інтерлейкінів (IL) 1, 3, 6 і TNF, спричиняючи розвиток локального запалення.

Актуальний ряд доказів про можливу пускову роль певних вірусів, зокрема так званих повільних вірусів (ретровірусів) у розвитку патологічного процесу.

СЧВ – хвороба переважно жінок. Це пов'язують із різноманітним впливом статевих гормонів на імунну відповідь (естрогени підвищують синтезу антитіл, а андрогени знижують їх утворення й подавляють клітинні реакції). У жінок репродуктивного віку із СЧВ знижується рівень тестостерону, прогестерону та підвищується рівень естрогенів. В усіх хворих незалежно від статі підвищений рівень пролактину й знижений дегідроепіандростерону.

Про роль спадковості свідчить висока частота розвитку СЧВ у сім'ях пацієнтів, багаторазово вищий показник конкордантності серед монозиготних близнюків, порівнюючи з

дизиготними, виявлення в клінічно асимптомних родичів анти-нуклеарних антитіл, хибнопозитивної реакції Вассермана та ін. Носійство HLA-DR2 або HLA-DR3 незалежно підвищує ризик розвитку СЧВ у 2–3 рази, а наявність гаплотипів A1, B8, DR3 визначає 10-разове підвищення ризику в представників європейської раси. СЧВ пов'язаний із генетично обумовленим дефіцитом окремих компонентів комплементу (C1q, C2, C4), а також асоціюється з поліморфізмом генів цитокінів (насамперед, TNF) і FcγRIIA та FcγRIIIA рецепторів, що зв'язують підкласи імуноглобулінів G та ін.

В основі патогенезу СЧВ – дефекти імунорегуляції, що проявляються втратою імунологічної толерантності до власних антигенів і розвитком аутоімунної відповіді з неконтрольованим гіперпродукуванням широкого спектра антитіл, насамперед до хроматину (нуклеосоми) та його окремих компонентів, нативної ДНК, гістонів, клітин крові. Фундаментальний ланцюг патогенезу СЧВ – генетично детерміновані чи індуковані дефекти апоптозу, що спричиняють вивільнення нуклеосом із клітин, персистенція й експансія autoreактивних клонів Т- і В-клітин, що призводить до активування поліклональних В-лімфоцитів та формування Т-залежної імунної відповіді на аутоантигени. Серед антитіл основна роль належить антитілам до ДНК, що утворюють з антигенами циркулюючі імунні комплекси (ЦК). Надмірна реактивність В-лімфоцитів обумовлює гіперактивність ЦК. Вони відкладаються в субендотелії базальної мембрани судин різних органів, спричиняючи запальну реакцію, активуючи комплемент, мігрування нейтрофілів, вивільнення кінінів, простагландинів та інших уражаючих факторів, наслідок чого – системне ураження органів і систем. Гіперпродукування колагену, потовщення базальної мембрани зі звуженням просвіту судин призводять до мікроангіопатії з розвитком синдрому Рейно. Вплив ЦК на сполучну тканину спричиняє гіперпродукування глікозамінгліканів, колагену, протеогліканів і фібронектину – причини ураження шкіри, слизових оболонок, опорно-рухового апарату й внутрішніх органів. Отже, аутоантитіла зумовлюють ураження різноманітних органів та систем як безпосереднім впливом на мішені (антиеритроцитарні, антитромбоцитарні, антилімфоцитарні та ін. АТ), так і опосередковано через

формування імунних комплексів і їх депозицію в різноманітні структури, активацію каскадних систем, індукцію запальної відповіді й розвиток клінічної картини з різними проявами, неоднозначним клінічним перебігом, прогнозом та відповіддю на терапію.

Системне імунне запалення при СЧВ також може бути пов'язаним із цитокінзалежним (ІЛ1 і ФНП) пошкодженням ендотелію, активуванням лейкоцитів та системи комплементу, що має істотне значення в разі ураження органів, недоступних для імунних комплексів, наприклад центральної нервової системи (ЦНС). Упродовж прогресування захворювання збільшується проліферація стовбурових клітин, відбувається завчасна інволюція тимуса з порушенням продукування тимозину й тимопоетину, що призводить до порушень імунних і ростових процесів. Збільшується Т-супресорна активність, що впливає на підвищення швидкості секреції інтерферону- γ В-клітинами, яка активує перебіг СЧВ і знижує рівень ІЛ2 – інгібітора спонтанного продукування імуноглобулінів.

Патоморфологія. Основа патологічних змін органів при СЧВ – запалення, аномалії кровоносних судин, зокрема оклюзивна васкулопатія, васкуліт і відкладання імунних комплексів. Специфічні патоморфологічні зміни для СЧВ виникають у нирках та проявляються проліферацією мезангіальних клітин, запаленням базальної мембрани, накопиченням імунних комплексів, до складу яких належать імуноглобуліни й компоненти комплементу. Основа вовчакової нефропатії – імунокомплексний нефрит із феноменом «дротових петель»: депозитами фібриноїду в петлях клубочків, гіаліновими тромбами, формуванням гематоксилінових тілець.

Класифікація вовчакового нефриту

Тип I – немає змін згідно з даними світлової, імунофлюоресцентної та електронної мікроскопії.

Тип II А – мезангіальний гломерулонефрит (ГН) із мінімальними змінами (немає світлооптичних змін у біоптаті за наявності відкладень імунних комплексів у мезангіумі відповідно до даних імунофлюоресцентної й електронної мікроскопії).

Тип II В – мезангіальний ГН (імунні депозити в мезангії).

Тип III – вогнищевий проліферативний (активне або хронічне, сегментарне чи тотальне, ендо- або екстракапілярне пошкодження із залученням менше ніж 50 % клубочків).

Тип IV – дифузний проліферативний гломерулонефрит (ті самі зміни, що й у класі III із залученням більше ніж 50 % уражених клубочків).

Тип V – мембранозний ГН (рівномірне потовщення базальної мембрани клубочків унаслідок субепітеліального й внутрішньомембранного відкладання імунних комплексів).

Тип VI – хронічний гломерулосклероз (дифузний і сегментарний, атрофія канальців, інтерстиціальний фіброз, артеріолосклероз).

Клінічна класифікація СЧВ (АРУ, 2004 р.)

1. *Характери перебігу*: гострий, підгострий, хронічний (рецидивний поліартрит); синдром дискоїдного вовчача, синдром Рейно, синдром Верльгофа, синдром Шегрена, антифосфоліпідний синдром.

2. *Ступені активності*: відсутня (0); мінімальна (I); помірна (II); висока (III).

3. *Клініко-морфологічні характеристики уражень*:

– шкіри – симптом «метелика», капілярити, ексудативна еритема, пурпура, дискоїдний вовчак, ретикулярне ліведо та ін;

– суглобів – артралгії, поліартрит;

– серозних оболонок – плеврит, перикардит, полісерозит;

– серця – міокардит, ендокардит, недостатність мітрального клапана, міокардіофіброз, міокардіодистрофія;

– легень – гострий хронічний пневмоніт, пневмосклероз;

– нирок – люпус-нефрит нефротичного або змішаного типу, сечовий синдром, пієлонефротичний синдром;

– нервової системи – поліневрит, інсульт та інфаркт мозку, менінгоенцефалополірадикулоневрит; васкуліт судин головного мозку.

Гострий перебіг. Початок раптовий: виникає гострий поліартрит з інтенсивними артралгіями, лихоманка, виражені шкірні зміни, важкі полісерозити, ураження нирок, нервової системи, трофічні порушення, схуднення, різко зростає ШОЕ, панцитопенія, кількість LE-клітин у крові значна, титри

АНФ-високі. Тривалість захворювання – 1–2 роки.

Підгострий перебіг. Клінічні симптоми (суглобовий синдром, нормальна чи субфебрильна температура тіла, шкірні зміни) проявляються поступово. Активність процесу впродовж довгого часу може бути мінімальною, ремісії тривалі (до півроку), проте поступово процес генералізується, уражаючи багато органів і систем.

За хронічного перебігу впродовж багатьох років проявляється моно- чи малосиндромність, стан хворого може залишатися задовільним. На ранніх етапах діагностують шкірні й суглобові прояви. Проте процес повільно прогресує, через певний час з'являється властива СЧВ поліорганність.

Оцінювання активності СЧВ за клінічними проявами

Висока активність (III):

- лихоманка;
- виражені зміни внутрішніх органів (нефрит із нефротичним синдромом, ендоміокардит, ексудативний перикардит, плеврит), тяжке ураження ЦНС, шкіри (дерматит), опорно-рухового апарату (гострий поліартрит, поліміозит);
- ШОЕ, вища за 45 мм/год;
- антинуклеарний фактор (АНФ) та антитіла до ДНК у високому титрі;
- значне зниження загальної гемолітичної активності комплемента та його компонентів С3, С4;
- «вовчаківий криз»: функціональна недостатність певного органа на тлі надмірно високої активності патологічного процесу.

Помірна активність (II):

- лихоманка, зазвичай субфебрильна;
- поліартралгії чи поліартрит;
- дерматит;
- помірна реакція серозних оболонок;
- нефрит без нефротичного синдрому й порушення ниркових функцій;
- ШОЕ в межах 25–45 мм/год;
- антинуклеарний фактор (АНФ) та антитіла до ДНК у

помірному титрі.

Низька активність (I):

- загальний стан пацієнта не порушений;
- лабораторні показники змінені мало;
- ознаки порушення внутрішніх органів виявляють лише комплексним інструментальним обстеженням;
- незначні прояви шкірного й суглобового синдромів.

Ремісія – відсутність у пацієнта клінічних і лабораторних ознак активності процесу.

Визначення активності СЧВ за шкалою SELENA-SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease activity score)

Цей індекс містить 24 параметри (16 клінічних і 8 лабораторних показників СЧВ). Кожному показнику й ознаці СЧВ відповідають бали від 1 до 8. Загальне максимально можливе значення індексу SLEDAI – 105 балів. Для оцінювання активності за цим індексом необхідно зазначати ознаки СЧВ, наявні в пацієнта впродовж 10 днів до огляду незалежно від їх ступеня тяжкості або покращання/погіршення стану. Значення, більше ніж 20 балів, одержують рідко. Перевищення 8 означає наявність активного захворювання. Збільшення SLEDAI між двома візитами на більше ніж 3 бали інтерпретують як помірне загострення, на більше за 12 балів – як важке загострення СЧВ.

Класифікаційні критерії СЧВ SLICC

(Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012 р.)

Клінічні критерії:

1) гостре або підгостре ураження шкіри: висип на вилицях, бульозні висипання, токсичний епідермальний некроз, макулопапульозний висип, фотосенсибілізація, неіндуративне псоріазоподібне чи кільцеподібне поліциклічне висипання, що проходить без утворення рубців, але з депігментацією й телеангіоектазіями;

2) виразки слизових ротової (піднебіння, щік, язика) та носової порожнини;

3) хронічне ураження шкіри: класичний дискоїдний висип (локалізований вище шиї, генералізований вище й нижче шиї), гіпертрофічні (бородавчасті) ураження шкіри, панікуліт, ураження слизових, набряклі еритематозні бляшки на тулубі,

капілярити, дискоїдний червоний вовчак за типом червоного плоского лишая або перехресний синдром;

Таблиця 2.1 – Шкала SELENA-SLEDAI

Прояв (бали)	Визначення
1	2
Епілептичний напад (8)	Виник нещодавно (в останні 10 днів). Спростувати метаболічні, інфекційні й лікарські причини
Психоз (8)	Порушення здатності виконувати нормальні дії в нормальному режимі внаслідок вираженої зміни сприйняття дійсності, зокрема галюцинацій, незв'язності, значного зниження асоціативних здібностей, виснаження розумової діяльності, вираженого алогічного мислення; дивна, дезорганізована або кататонічна поведінка. Спростувати подібні стани, спричинені уремією або лікарськими препаратами
Органічні мозкові синдроми (8)	Порушення розумової діяльності з порушенням орієнтації, пам'яті чи інших інтелектуальних здібностей із гострим початком і нестійкими клінічними проявами, зокрема сплутаністю свідомості зі зниженою здатністю до концентрації й нездатністю зберігати увагу до навколишнього, плюс мінімум 2 із таких ознак: порушення сприйняття, незв'язна мова, безсоння або сонливість у денний час, зниження чи підвищення психомоторної активності. Спростувати метаболічний, інфекційний і лікарський вплив
Зорові порушення (8)	Зміни в оці або на сітківці, зокрема в клітинних тільцях, крововиливи, серозний ексудат або геморагії в судинній оболонці чи неврит зорового нерва, склерит, епісклерит. Спростувати подібні зміни при гіпертензії, інфекції та лікарських впливах
Розлади черепно-мозкових нервів (8)	Уперше виникла чутлива або рухова нейропатія черепно-мозкових нервів – запаморочення внаслідок СЧВ
Головний біль (8)	Виражений персистувальний головний біль (може бути мігреноподібним), що не усувають наркотичні анальгетики

Продовження таблиці 2.1

1	2
Порушення мозкового кровообігу (8)	Виникло вперше. Спростувати атеросклероз або гіпертензію
Васкуліт (8)	Виразки, гангрена, хворобливі вузлики на пальцях, навколонігтьові інфаркти й геморагії або дані біопсії чи ангіограма, що підтверджують васкуліт
Артрит (4)	Більше ніж 2 уражених суглоби з ознаками запалення (болем, набряком або випотом)
Міозит (4)	Проксимальний м'язовий біль, слабкість унаслідок підвищеного рівня креатинфосфокінази/альдолази або дані ЕМГ чи біопсії, що підтверджують міозит
Циліндрурія (4)	Зернисті або еритроцитарні циліндри
Гематурія (4)	Більше ніж 5 еритроцитів у полі зору. Спростувати сечокам'яну хворобу, інфекційні й інші причини
Протеїнурія (4)	Гострий початок або недавня поява білка в сечі кількістю, більшою за 0,5 грамів на добу
Піурія (4)	Більше ніж 5 лейкоцитів у полі зору. Спростувати інфекційні причини
Висипання (2)	Нові або тривалі висипання на шкірі запального характеру
Алопеція (2)	Уперше виникле або тривале підвищене осередкове чи дифузне випадіння волосся внаслідок активності СЧВ
Виразки слизових оболонок (2)	Уперше виниклі або тривалі виразки слизових оболонок рота й носа внаслідок активності СЧВ
Плеврит (2)	Біль у грудній клітці з шумом тертя плеври або випотом чи потовщення плеври внаслідок СЧВ
Перикардит (2)	Перикардіальний біль з однією з таких ознак: шумом тертя перикарда, електрокардіографічним підтвердженням перикардиту
Низкий рівень комплементу (2)	Зменшення значень СН50, С3 або С4 до нижчих від норми тестувальної лабораторії

Продовження таблиці 2.1

1	2
Підвищення рівня антитіл до ДНК (2)	Більше ніж 25 % зв'язування за методом Фаг або перевищення нормальних значень тестувальної лабораторії
Лихоманка (1)	Температура тіла, вища за 38 °С. Спростувати інфекційні причини
Тромбоцитопенія (1)	< 100 000 клітин/мм ³
Лейкопенія (1)	< 3 000 клітин/мм ³ . Спростувати лікарські причини

4) нерубцева алопеція – дифузне стоншення волосся або підвищена його крихкість із видимими обламаними ділянками;

5) артрит. Синовіт двох або більше суглобів із характерним набряком або випотом чи болючістю, ранкова скутість щонайменше 30 хвилин;

6) серозит. Типовий плеврит упродовж більше ніж одного дня чи плевральний випіт або шум тертя плеври. Типовий перикардіальний біль (у положенні лежачи, що зникає в положенні сидячи з нахилом уперед) тривалістю понад одну добу чи перикардіальний випіт, шум тертя перикарда або електрокардіографічні ознаки перикардиту;

7) ураження нирок. Співвідношення рівня білок/креатинін (або добова протеїнурія) у сечі, більше ніж 500 мг білка за 24 години чи еритроцити в сечі 5 і більше або циліндри в сечі 5 та більше;

8) нейропсихічні ураження: епілептичний напад, психоз, моно-/поліневрит, мієліт, патологія черепно-мозкових нервів/периферична нейропатія, гостре порушення свідомості;

9) гемолітична анемія;

10) лейкопенія (< 4,0 × 10⁹/л принаймі один раз) або лімфопенія (< 1,0 × 10⁹/л принаймі один раз) без інших причин;

11) тромбоцитопенія (< 100 × 10⁹/л принаймі один раз).

Імунологічні критерії:

1) АНА, вищий рівень за діапазон референс-лабораторії;

2) кількість антитіл до двоспиральної ДНК, вища ніж рівень діапазону референтних показників лабораторії (або понад

дворазове збільшення методом ELISA);

3) антитіла до ядерного антигена Sm (Anti-Sm);

4) позитивні антифосфоліпідні антитіла (АФА), визначені будь-яким із таких способів:

– позитивним вовчаковим антикоагулянтом;

– хибнопозитивною реакцією Вассермана;

– середнім або високим титром антитіл до кардіоліпіну (IgA, IgG чи IgM),

– позитивним результатом тесту на анти- β 2-глікопротеїн I (IgA, IgG або IgM);

5) низький комплемент (низькі C₃, C₄, CH₅₀);

6) позитивна реакція Кумбса за без гемолітичної анемії.

Діагноз СЧВ достовірний за наявності 4 критеріїв, один із яких повинен бути імунологічним, або морфологічних ознак вовчакового нефриту й позитивних антинуклеарних антитіл до нДНК.

Діагностичні критерії СЧВ (ACR, 1997 р.):

1) висип на вилицях: фіксована еритема з тенденцією до поширення на носогубну зону;

2) дискоїдний висип: еритематозні припідняті пляшки з прилипальними шкірними лусочками та фолікулярними пляшками, на тривалих вогнищах можливі атрофічні рубці;

3) фотосенсибілізація;

4) виразки порожнини рота й носоглотки, зазвичай безболісні;

5) неерозивний артрит, що уражає 2 чи більше периферичних суглобів, проявляється болем, набряком і випотом;

6) серозит: плеврит, перикардит;

7) ураження нирок: персистувальна протеїнурія, не менша ніж 0,5 г/добу, та/або циліндрурія (еритроцитарна, зерниста чи змішана);

8) ураження ЦНС: судоми, психоз (без приймання лікарських засобів або метаболічних порушень);

9) гематологічні порушення: гемолітична анемія з ретикулоцитозом, лейкопенія $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ (zareєстрована 2 і більше рази), тромбоцитопенія $< 100 \times 10^9/\text{л}$ (без приймання лікарських препаратів), лейкопенія $< 1\,500$ клітин/мкл принаймні у двох аналізах;

10) імунологічні порушення: підвищені титри антитіл до нативної ДНК або Sm-антигена, позитивний тест на вовчаковий антикоагулянт, стійка хибнопозитивна реакція Вассермана (не менше ніж 6 місяців) за лабораторно підтвердженої відсутності сифілісу;

11) підвищення титрів АНФ (без приймання ліків, що спричиняють вовчакоподібний синдром).

Для встановлення діагнозу СЧВ повинні підтвердитися не менше ніж 4 із 11 критеріїв.

Клінічні прояви СЧВ

Ураження шкіри слизових і серозних оболонок при СЧВ. Центральна еритема Біетта («метелик») із чітко відмежованою зоною гіперемії, плямою, піднятою над поверхнею шкіри перенісся та вилиць, гіперкератозом, симптомом «кров'яної роси», лущенням, несвербляча – типова ознака, завжди пов'язана з активністю СЧВ. На сьогодні класичний вовчаковий «метелик» проявляється менше ніж у 50 % хворих.

Дискоїдні елементи (ДЕ) – обмежена червоно-рожева округла пляма з білувато-сірими лусочками в центрі. Згодом шкіра в центрі ДЕ стає тонкою, виникає зона рубцевої атрофії, оточена зоною гіперкератозу й гіперемією вздовж обідка. ДЕ частіше виникають на шкірі носа та щік, рідше – у вушних раковинах, на лобі, бровах, губах і підборідді.

Губи уражає червона облямівка – хейліт, часто ерозивно-виразковий, удвічі частіше виникає на нижній губі.

Поширені чи множинні виразки в ротовій порожнині при СЧВ можуть бути болючими, але зазвичай вони мало- або неболючі.

З активністю СЧВ пов'язана дифузна алопеція й симптом «палісадника» (ламкість волосся по краю над чолом, його нерівний ріст).

Шкірний васкуліт проявляється пурпурою, що пальпується, білянiгтьовими мікроінфарктами, рідше – кропивницею, виразками, еритематозними плямами й бляшками, дуже рідко – панікулітом.

Сітчасте ліведо – розгалуджені сіткоподібні синюшно-фіолетові плями на шкірі нижніх кінцівок, рідше з'являються на тулубі й верхніх кінцівках.

Телеангіоектазії виникають під час тривалих СЧВ і ГК-терапії.

Для СЧВ типові три типи телеангіоектазій: невеликі лінійні на задньому валуку нігтьового ложа й на ділянках шкіри біля нього; неправильної форми, покручені на кінчиках пальців; у формі розсіяних плям на долонях і пальцях. Гістологічно телеангіоектазії – лише розширення судин без ознак запалення.

До шкірних проявів СЧВ належать васкуліти (капілярити) з легким набряком, невеликою атрофією й судинними зірочками на кінцевих фалангах пальців рук і ніг. Рідше такі капілярити локалізуються на долонях та стопах. При СЧВ також виникають трофічні розлади: пролежні, виразки, випадіння волосся, деформації нігтів і т. д.

Дигітальний артеріїт проявляється витонченням, ламкістю, поперечною смугастістю нігтьової пластинки з можливим розвитком гангрені дистальної фаланги.

Суглобовий синдром. Мігруючі артралгії й артрити на початковій стадії СЧВ діагностують у 80–90 % хворих. Типові синдроми проксимальних міжфалангових і п'ясно-фалангових суглобів кистей, поліартикулярність та позитивні результати після ГК-терапії. Можливе ураження й великих суглобів.

Гострі вовчакові артрити здебільшого асиметричні, зі швидким перебігом, нестійкі й нетривалі, не знижують м'язової сили.

У разі тривалого СЧВ можливий розвиток хронічних симетричних артритів.

Під час суглобового процесу при СЧВ виникають м'якотканинні ураження: міалгії, міозити, тендиніти, м'язові контрактури зі швидким перебігом, стійкі фіброміозити й незворотні м'язово-сухожилкові контрактури. Поширені ізольовані міозити, що проявляються значними міалгіями та м'язовою слабкістю, швидкоминаючими болючими ущільненнями в плечових і литкових м'язах, їх атрофією. Кісткові прояви СЧВ: остеопенія, остеопороз та асептичні некрози кісток.

Ранні ознаки СЧВ: лихоманка (її ступінь корелює з активністю), нездужання, стомлюваність. Пізніше проявляються різноманітні трофічні розлади, схуднення аж до кахексії. Лихоманку будь-якого типу діагностують у той чи інший період

СЧВ майже в усіх хворих. Вона стійка до антимікробних агентів, але швидко спадає після терапії НПЗП та, особливо, ГК. Помірне збільшення лімфовузлів свідчить про активність СЧВ. Це симптом більше ніж 80 % хворих. Збільшені лімфовузли м'якої чи еластичної консистенції, рухливі, кулястої чи овальної форми, двобічні, без періаденіту, після зворотного розвитку не залишають фіброзних утворень. Поява поліаденії у хворих на дискоїдний вовчак переважно означає генералізування хвороби. До трофічних порушень при СЧВ належать сухість шкіри, випадіння волосся, ламкість і крихкість нігтів.

Ураження легень. Геморагічний альвеоліт проявляється на тлі високої активності й гострого перебігу СЧВ, може бути єдиним симптомом захворювання. Клінічні прояви: виражена задишка, лихоманка, центральний ціаноз, кровохаркання, можлива легенева кровотеча. Раптово виникає анемія, за даними рентгенологічного дослідження визначають дифузне інфільтрування легень. Розвиток геморагічного альвеоліту спричиняє істотну летальність – 50–92 % упродовж декількох діб або 2–3 тижнів.

Часто виникають хронічні інтерстиційні зміни легень, запалення периваскулярної, перибронхової й міжчасточкової сполучних тканин. Клінічно: задишка, що прогресує, кашель. На рентгенограмі: посилення легеневого малюнка, дископодібні ателектази в нижніх відділах легень. Люпус-пневмоніт і легеневий васкуліт ускладнюються бульозною емфіземою, ателектазами, спонтанним пневмотораксом, легеневою гіпертензією з формуванням легеневого серця, приєднанням вторинної інфекції, туберкульозу, кандидозу (особливо на фоні ГК та цитостатичної терапії).

Серцево-судинні ураження. Перикардит зазвичай пов'язаний з активністю СЧВ, добре контролюється ГК, має сприятливий перебіг, але часто рецидує. Вираженість випоту корелює з активністю СЧВ.

Симптоми вовчакового міокардиту: тахікардія, лабільність пульсу, ефективність ГК.

Ендокардит Лібмана – Сакса, специфічний для СЧВ, – найбільш тяжка форма ураження серця. Це бородавчастий ендокардит із множинними ураженнями клапанів, незначними гемо-

динамічними порушеннями, рідкісними інфекціями залучених клапанів. Часто розвивається коронарний артеріїт.

Поширені різноманітні запальні й тромботичні вазопатії. Частота васкулітів при СЧВ – 10–14 %: на початковому етапі 3–5 %, а через 10 років хвороби 36–41 %. Переважають шкірні васкуліти (сітчасте ліведо, хронічні виразки гомілок). Ураження судин внутрішніх органів діагностують лише в 6 %. Васкуліт коронарних артерій розвивається в разі високої активності хвороби й може призвести до інфаркту міокарда. Феномен Рейно в 20–34 % хворих є проявом периферійного васкуліту й свідчить про хронічний перебіг СЧВ.

Ураження нирок. Люпус-нефрит – частий симптом СЧВ, одна з основних причин смерті хворих.

Особливості люпус-нефриту:

- 1) більш важкий перебіг у хворих молодого віку;
- 2) гірший прогноз у разі розвитку нефриту в дебюті СЧВ;
- 3) гірший прогноз для чоловіків;
- 4) гіперкаліємія розвивається рідко;
- 5) порівнюючи з нефритами іншої етіології, прогноз при вовчаковому нефриті через раннє застосування цитостатиків більш сприятливий;
- 6) часте приєднання пієлонефриту як наслідок імуносупресивної терапії;
- 7) несприятливі морфологічні ознаки – виявлення «півмісяців», поширеного фібриноїдного некрозу, атрофії епітелію канальців;
- 8) розвиток амілоїдозу при люпус-нефриті вважають казуїстикою.

Клінічні варіанти вовчакового нефриту:

1) симптоми прогресуючого люпус-нефриту, на який здебільшого хворіють підлітки: важкий нефротичний синдром, злаякісна артеріальна гіпертензія, швидкий розвиток ниркової недостатності. Морфологічно подібний до дифузно-проліферативного нефриту з «півмісяцями»;

2) нефрит із нефротичним синдромом: на відміну від нефритів іншого генезу протеїнурія й гіперхолестеринемія менш виражені, а артеріальна гіпертензія та гематурія більш

виражені й часті;

3) нефрит із вираженим сечовим синдромом діагностують при протеїнурії понад 0,5 г/добу, мікрогематурії, лейкоцитурії (переважання лімфоцитів має вовчаковий генез, нейтрофілів – вторинно-інфекційний);

4) неактивний люпус-нефрит із мінімальним сечовим синдромом: протеїнурія, менша ніж 0,5 г/добу, можливі поодинокі еритроцити в полі зору, незначна лейкоцитурія, АТ у нормі.

Ураження ШКТ і печінки. Абдомінальні вовчакові кризи за клінічною картиною нагадують напади при геморагічному васкуліті, ВП, періодичній хворобі й спричинені судинними катастрофами чи поперечним мієлітом. Біль у животі також може бути симптомом вовчакового перивісцериту. Справжній вовчаковий гепатит, жирову дистрофію печінки діагностують рідко.

Неврологічні розлади. Судомний синдром пов'язаний із продукуванням нейротропних антитіл. Мігрень зустрічається в 20–30 разів частіше, ніж у популяції. Хорея зазвичай відображає активність СЧВ, часто проявляється на початку СЧВ у молоді, а також після припинення терапії ГК. Часті коливання настрою, дисфорії, психози, ментальні розлади. Ураження спинного мозку спричиняє васкуліт. Поперечний мієліт може проявлятися лихоманкою з ознобом, «морфінним» болем у животі, лейкоцитозом, що потребує спростування гострої хірургічної патології та інфекції. Симптоми невриту зорового нерва – прояву цереброваскуліту, типового для початку СЧВ: головний біль і біль в оці, випадіння полів зору, лихоманка. Неврит зорового нерва – показання до пульс-терапії (ПТ). Під час дослідження спинномозкової рідини при нейролюпусі виявляють підвищений вміст білка (0,5–1 г/л) та імуноглобуліну, плейоцитоз, знижений вміст глюкози, підвищений тиск ліквору.

Гематологічні й імунологічні порушення. У 55–70 % хворих на СЧВ анемія нормохромна нормоцитарна. У разі довготривалого перебігу гіпохромна мікроцитарна. Тромбоцитопенію спричиняють антитромбоцитарні антитіла, тромбоцитарна тромбоцитопенічна пурпура чи гемолітико-уремічний, гемофагоцитарний, антифосфоліпідний синдроми, токсичний вплив лікарських препаратів, рідко – антитіла до ліганду CD 40.

Лейкопенія розвивається в 20–40 % пацієнтів із СЧВ. Можливе поєднання нейтропенії й лімфопенії. Лімфопенію діагностують частіше.

Антифосфоліпідний синдром (АФС) – симптомокомплекс, що призводить до тромботичних ускладнень і передбачає наявність антитіл до від’ємнозаряджених фосфоліпідів, таких як вовчаковий антикоагулянт та антикардіоліпінові антитіла. Здебільшого АФС виникає у хворих із високим титром IgG-антикардіоліпінових антитіл або вовчакового антикоагулянту. Клінічно проявляється венозними тромбозами, рідше – артеріальними; на шкірі – сітчастими ліведо (ділянками мармурової шкіри, синцями, крововиливами), великими виразками, що нагадують гангренозну піодермію, постфлебітичними виразками, пурпурою, вузликами, пустулами, на долонях і ступнях – еритемами, поверхневими шкірними некрозами, дігальною гангrenoю, поверхневими тромбофлебітами, злоякісними атрофічними папульозоподібними елементами, множинними геморагіями в підногтьовому ложі, синдромом Снеддона – поєднанням цереброваскулярної патології й сітчастого ліведо, водночас нерідко наявні елементи синдрому Рейно. Інші симптоми ураження ЦНС: зміна поведінки, ступор і виражені ознаки гострого порушення мозкового кровообігу (геміпарез або геміплегія, епілептичні напади); серця – неінфекційний ендокардит, легенева гіпертензія; ренальна дисфункція й АГ унаслідок тромбозу чи емболії; ЦНС – інсульти, ТІА (транзиторна ішемічна атака), поперечний мієліт, судоми, мігрень, хорея, синдром Гійєна – Барре.

До лабораторних критеріїв АФС належать наявність у сироватці крові антитіл до кардіоліпінів класу IgG або M у середніх і високих титрах, виявлених не менше ніж двічі з інтервалом, не коротшим за 6 тижнів, за допомогою стандартизованого й імуноферментного методів; вовчаковий коагулянт, виділений у плазмі крові з інтервалом, не меншим ніж 6 тижнів, стандартизованим методом.

Діагностика СЧВ. Усім пацієнтам із СЧВ рекомендують визначати АНФ для встановлення діагнозу. Позитивний тест належить до класифікаційних критеріїв СЧВ, але неспецифічний для СЧВ, тому що нерідко буває позитивним у

пацієнтів з іншими ревматичними й неревматичними захворюваннями. АНФ виявляють у 95 % пацієнтів.

У 20–50 % хворих є антитіла до антигена Сміта (AntiSm) – різновид антинуклеарних антитіл, також діагностичний критерій СЧВ. Позитивні антитіла до Sm-антигена високоспецифічні для СЧВ і належать до класифікаційних критеріїв.

СЧВ властива Кумбс-позитивна гемолітична анемія. Її діагностують у 30–40 % пацієнтів, але гемоліз розвивається лише в 10–15 %.

Стійка хибнопозитивна реакція Вассермана за лабораторно підтвердженої відсутності сифілісу – також один із класифікаційних критеріїв СЧВ.

Антифосфоліпідні антитіла й вовчаковий антикоагулянт виявляють у 50–60 % хворих на СЧВ. Водночас із хибнопозитивною реакцією Вассермана їх вважають серологічними маркерами вторинного АФС.

Для прогнозування розвитку захворювання й тактики лікування всім пацієнтам із СЧВ рекомендують визначати антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла SLc70 та антитіла до рибонуклеопротейну.

У разі підозри на СЧВ для диференціальної діагностики необхідно визначити антитіла до РНК-полімерази (Ro-антигена) і протеїну, що містить у собі РНК (La-антигена). Вони неспецифічні для СЧВ.

Позитивні антитіла до двоспиральної ДНК виявляють у 40–70 % пацієнтів. Вони високоспецифічні для СЧВ і належать до класифікаційних критеріїв, їх рівень зазвичай корелює з активністю вовчакового нефриту.

Для спростування індукованого ліками вовчакоподібного синдрому всім пацієнтам із СЧВ показане визначення антитіл до гістонів, що також асоціюються з наявністю артриту.

Для встановлення діагнозу відповідно до класифікаційних критеріїв і визначення стану системи гемостазу перед призначенням чи корекцією протиревматичної терапії рекомендують проводити тест на виявлення вовчакового антикоагулянту (LA1/LA2). Його виявляють у 20 % пацієнтів, у яких частіше розвиваються тромботичні ускладнення.

У разі підозри на вовчаковий нефрит визначають загальну гемолітичну активність комплементу (СН₅₀) і його компонентів (С₃, С₄) для встановлення діагнозу згідно з класифікаційними критеріями. Зниження активності комплементу та його складових зазвичай корелює з активністю вовчакового нефриту.

Ревматоїдний фактор виявляють у 30–57 % хворих, переважно в дітей із вираженим суглобовим синдромом.

Імунофенотип лейкоцитів визначають для спростування імунодефіцитного стану.

Підвищення СРБ нетипове для СЧВ і може свідчити про розвиток АФС чи інфекційних ускладнень.

Усім пацієнтам проводять загальноклінічні (крові – для встановлення діагнозу й визначення активності відповідно до класифікаційних критеріїв СЧВ; сечі – для диференціальної діагностики захворювань нирок, інших ревматичних, неревматичних захворювань та ятрогенних ускладнень) і біохімічні (печінкових показників для спростування гемолізу, гепатиту, поліміозиту; визначення ТГ, ЛДГ, СРБ, феритину для перевірки на гемофагоцитарний синдром та інфекційні ускладнення; ниркових показників і панкреатичних ферментів, щоб діагностувати ниркову недостатність та панкреонекроз) дослідження.

Для підтвердження чи спростування ураження легень при СЧВ та для диференціальної діагностики з туберкульозом, саркоїдозом, об'ємними утвореннями рекомендують проведення КТ органів грудної порожнини (за необхідності з внутрішньовенним болюсним контрастуванням). При СЧВ на комп'ютерних томограмах легень простежуються двобічний випіт у плевральну порожнину, підсилення інтерстиційного малюнка, потовщення костальної плеври, симптом «матового скла», інфільтративні зміни, характерні для геморагічного альвеоліту.

За наявності диспепсичних явищ і перед призначенням чи корекцією протиревматичної терапії необхідно проводити езофагодуоденоскопію (ЕФДС) із біопсією слизової шлунка й дванадцятипалої кишки.

КТ/МРТ органів черевної порожнини призначають для диференціальної діагностики з лімфопроліферативними захворюваннями, туберкульозом внутрішньочеревних лімфатич-

них вузлів, гнійним запаленням черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу.

При суглобовому синдромі проводять КТ/МРТ суглобів для спростування інших ревматичних захворювань.

Пацієнтам із СЧВ і вогнищами деструкції в кістках, нетиповими для СЧВ, рекомендують сцинтиграфію кісток для диференціальної діагностики з новоутвореннями й метастатичним ураженням. У разі неоднозначних результатів сцинтиграфії чи неможливості її виконання проводять трепанобіопсію.

Велике значення має біопсія шкірно-м'язового зразка з подальшим гістоімунологічним або гістологічним дослідженням, що дає можливість виявити ознаки васкуліту, круглоклітинної інфільтрації або вогнища фібриноїдного некрозу.

Враховуючи системність уражень, усі пацієнти потребують консультування відповідних фахівців для встановлення діагнозу згідно з класифікаційними критеріями.

Диференціальна діагностика

Найбільші труднощі виникають під час диференціальної діагностики з іншими системними захворюваннями сполучної тканини, тому необхідно враховувати такі особливості:

1) при ревматичній лихоманці, інфекційному ендокардиті й гемобластозах немає значно виражених імунних порушень; на відміну від ревматичної лихоманки при СЧВ дуже рідко розвивається стеноз мітрального й аортального отворів;

2) при інших системних захворюваннях сполучної тканини лабораторні ознаки СЧВ (антинуклеарні антитіла, антитіла до нативної ДНК, антитіла до Sm-антигена, антифосфоліпідні антитіла) виявляють у значно меншому титрі;

3) при РА переважає ураження суглобів (ерозивний артрит), а не внутрішніх органів; на відміну від РА прояв суглобового синдрому при СЧВ – гострий артрит без стійких деформацій та артралгії. Лише в разі тривалого перебігу хвороби (понад 10 років) на фоні стійкого деформування розвиваються множинні підвивихи в міжфалангових і п'ястково-фалангових суглобах з обмеженням рухів у них та згинальні м'язово-сухожилкові контрактури;

4) ні при якому із системних захворювань сполучної

тканини ураження нирок не розвивається з такою закономірністю, що надалі визначає прогноз хвороби, лише при СЧВ;

5) гемобластози, маючи певні спільні ознаки із СЧВ, часто відрізняються характерними змінами в периферійній крові й, особливо, кістковому мозку;

6) жодне з вищезазначених захворювань у розгорнутій стадії не уражає внутрішніх органів так, як СЧВ;

7) при СЧВ ГК забезпечують найбільший лікувальний ефект; різке зниження дози препарату призводить до стрімкого загострення хвороби.

Приклади формулювання діагнозів

1. СЧВ: гострий перебіг, активна фаза, активність III ступеня, з ураженнями: шкіри – симптомом метелика; суглобів – поліартритом; серозних оболонок – ексудативним плевритом; нирок – люпус-нефритом нефротичного типу; нервової системи – церебральним васкулітом із епілептиформним синдромом.

2. СЧВ: підгострий перебіг, активність II ступеня, АФС із ураженнями: шкіри – ретикулярним ліведо; суглобів: поліартритом, асептичним некрозом голівки лівої стегнової кістки; серця: ендокардитом Лібмана – Сакса, недостатністю мітрального клапана, серцевою недостатністю I ступеня; нервової системи: дисциркуляторною енцефалопатією, астеновегетативним синдромом.

3. СЧВ: хронічний перебіг, активна фаза, активність I ступеня, синдром дискоїдного вовчака, рецидивний поліартрит.

Лікують хворого на СЧВ у фазі загострення в спеціалізованому стаціонарі. Харчування повинне містити достатньо вітамінів, поліненасичених жирних кислот. Також необхідно забезпечити повноцінний відпочинок, захист від інсоляції, інфекцій, переохолодження, психофізичних стресів.

Основа лікування – системна *ГК-терапія*. Відміняти ГК не рекомендують навіть після покращання самопочуття хворих через високий ризик загострень СЧВ. За можливості ГК-терапію проводять усе життя, переходячи з гальмівних доз в активній фазі до підтримувальних (5–7, 5–10 мг). Здебільшого застосовують преднізолон і метилпреднізолон, що менше впливають на водно-сольовий обмін.

При III ступені активності СЧВ, шкірних ураженнях, полісерозитах, люпус-нефриті, цереброваскулітах, гематологічних кризах під час лікування додержуються агресивної тактики: високих доз ГК (преднізолону перорально 1,0 мг/кг/добу 1–3 місяці з послідовним зниженням дози до підтримувальної); цитостатиків: циклофосфаміду (ЦФ) 1 000 мг 1 раз на місяць № 6, азатиоприну 2–3 мг/кг/добу, метотрексату 7,5–10 мг/кг/тиждень; *пульс-терапії* (ПТ) (преднізолону 10–15 мг/кг/добу до 1 000 мг) 3 дні поспіль із продовженням приймання преднізолону перорально дозою 1,0–1,5 мг/кг 2–3 місяці з подальшим зниженням дози.

Препарат вводять у 100–250 мл ізотонічного розчину хлориду натрію чи п'ятивідсотковий розчин глюкози за 35–45 хвилин: повільніше введення істотно знижує клінічний ефект, а швидше (за 10–15 хвилин) може призвести до важких ускладнень (гострої СН, аритмії). У разі загрози тромбозів додатково застосовують гепарин, за показаннями – седативні засоби, препарати калію. Стимулювання діурезу лазиксом після ПТ доцільне лише при оліго- чи анурії. Методика комбінованої ПТ – класична триденна ПТ із застосуванням ЦФ (15–20 мг/кг) у будь-який із цих днів. ЦФ розводять в одному флаконі з метилпреднізолоном і вводять внутрішньовенно краплинно впродовж 35–45 хвилин. Для обмеження токсичного впливу ЦФ хворий повинен пити значну кількість рідини. Розроблені методики ПТ, синхронної з плазмаферезом і ЦФ, зокрема програмні: на 1-му етапі проводять 3–5 сеансів плазмаферезу з інтервалами 2–3 дні, відразу після кожного сеансу внутрішньовенно вводять 15–20 мг/кг МП, після одного із сеансів до МП додають 600–1 000 мг ЦФ; на 2-му етапі сеанс плазмаферезу синхронно з МП та ЦФ проводять 1 раз на 1–3 місяці впродовж 6–12 місяців.

При артралгіях, артритих і I–II ступенях активності СЧВ лікування передбачає преднізолон перорально 0,5–0,7 мг/кг/добу 1–2 місяці з послідовним зниженням дози; метотрексат 7,5–10 мг/тиждень довготривало; НПЗП: мелоксикам 15 мг/добу, еторикоксиб 90–120 мг 1 раз на добу та ін.

Критерії ефективності ГК:

- 1) задовільна динаміка активності СЧВ;
- 2) перехід на мінімальну підтримувальну дозу препаратів;
- 3) працездатність хворих.

Амінохінолінові похідні – основні препарати в лікуванні хворих на СЧВ без тяжких вісцеральних проявів і в період зниження доз ГК та цитостатиків до підтримувальних. Їх застосовують упродовж 2–4 місяців (хлорохін 0,25 мг двічі на добу 10 днів, а потім 1 раз увечері; гідроксихлорохін 0,2–0,4 г двічі на добу).

Цитостатичні імунодепресанти

Показання для призначення цитостатиків при СЧВ:

- 1) висока активність і швидкопрогресуючий перебіг;
- 2) активний нефротичний і нефритичний синдроми;
- 3) генералізований васкуліт (ураження ЦНС, легень);
- 4) недостатня ефективність;
- 5) необхідність швидко зменшити дозу ГК (СЧВ із важким нефритом і високою артеріальною гіпертензією, цукровий діабет);
- 6) стероїдозалежність.

ЦФ (циклофосфамід) застосовують 50–200 мг на добу не менше ніж 10 тижнів або 500 мг 1 раз у 2 тижні 6 курсів лікування з переходом на підтримувальну терапію азатіоприном. При нейролюпусі й люпус-нефриті – 1 000 мг ЦФ внутрішньовенно 1 раз на місяць упродовж 6 місяців, потім 1 раз у 3 місяці впродовж 1,5 року.

Азатіоприн (імуран) призначають початковою дозою 1–3 мг/кг/добу (100–200 мг/добу) та через 2–2,5 місяця. Можливий перехід на підтримувальну дозу 50–100 мг/добу, що можна застосовувати багато місяців і років. У разі високої активності СЧВ доцільно починати лікування з ЦФ, а через 4–5 тижні переходити на азатіоприн.

Метотрексат при СЧВ: 10–15 мг перорально щотижня чи 50 мг парентерально щомісяця. На тлі терапії метотрексатом вдається знизити дози ГК.

Циклоспорин А дозою 2,5 мг/кг/добу в капсулах або розчині для перорального застосування показаний у разі неефективності терапії, ефективний при дифузно-проліферативних і

мембранозних нефритах.

Мофетил мікофенолат – 1–2 г/добу за 2 приймання. Ефективний при шкірних, неврологічних, ниркових проявах СЧВ. У разі дифузно-проліферативного нефриту його ефективність і переносимість кращі, порівнюючи з ЦФ. Через 6 місяців застосування знижується активність СЧВ, рівень протеїнурії, стає можливим зменшення дози ГК. Підтримувальна доза мікофенолату – 1 г/добу. У подальшому дозу зменшують до 0,5 г/добу.

Застосування моноклональних анти-CD4⁺-антитіл сприяє підвищенню ефекта попередньої терапії при важкому СЧВ, резистентного до всіх видів лікування.

Белімумаб – людське рекомбінантне моноклональне антитіло – IgG1. Показаний для зниження активності захворювання в дорослих пацієнтів із позитивною реакцією антитіл до СЧВ, які одержують стандартну терапію. Белімумаб вводять довенною інфузією дозою 10 мг/кг маси тіла. Після першого введення (1-й день) наступне застосування необхідне через 14 і 28 днів; у подальшому препарат призначають кожні 4 тижні.

Імуноглобуліни вводять довенно при резистентних активних формах СЧВ у разі приєднання інфекції (імуноглобулін 0,4 г/кг упродовж 5 днів, бажано щомісяця, курс лікування 3–4 місяці; γ -інтерферон щоденно до 3 тижнів, а потім двічі на тиждень упродовж 2 місяців).

При першому прояві венозного тромбозу рекомендоване підтримування штучної гіпокоагуляції на рівні МНВ 2,0–3,0. При артеріальному тромбозі необхідна більш агресивна гіпокоагуляція з МНВ – 3,0–4,0.

Крім базисної, при СЧВ показана посиндромна терапія (гіпотензивні препарати, бісфосфонати, вітамінотерапія, низькі дози ацетилсаліцилової кислоти).

Фізіотерапевтичне й санаторно-курортне лікування при СЧВ не рекомендують.

Критерії ефективності лікування:

- 1) відсутність чи зворотний розвиток захворювання;
- 2) нормалізація чи зниження показників запалення й нормалізація імунного статусу;
- 3) нормалізація чи незначні зміни функції нирок;

4) стабілізація чи позитивна динаміка гематологічних показників.

Прогноз. Основні медичні проблеми впродовж перших 5 років хвороби – активність СЧВ, інфекційні ускладнення; 5–10 років – поліорганна дисфункція, понад 10 років – наслідки атеросклерозу, остеопороз, остеонекроз, деменція, фіброміалгія, синдром хронічної втоми. Вживаність через 10 років після встановлення діагнозу становить 80 %, а через 20 років – 60 %.

Розділ 3

СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ

Системна склеродермія (ССД) – прогресивне системне захворювання, ураження сполучної тканини з переважанням фіброзу, характерними змінами шкіри, поширеною судинною патологією (облітеруючим ендартеріїтом і синдромом Рейно), опорно-рухового апарату й внутрішніх органів (легень, серця, ШКТ, нирок).

Епідеміологія. Поширеність – приблизно 240–290 випадків на 1 млн. ССД діагностують в усіх географічних зонах, серед усіх рас. Зазвичай виникає у віці 30–50 років. Жінки хворіють у 3–5 разів частіше, ніж чоловіки, й здебільшого в дітородному віці.

Етіологія. Вважають, що ССД спричиняє взаємодія несприятливих екзо- й ендогенних чинників із генетичною схильністю до захворювання. Водночас з інфекціями (ретро-, герпесвірусами тощо), вакцинацією, переохолодженням, вібрацією, травмами, стресами й ендокринними змінами (вагітністю, пологами, абортom, менопаузою) тригерно впливають хімічні агенти: промислові, побутові, аліментарні, медикаментозні.

Патогенез базується на васкулопатії судин дрібного калібру, утворенні автоантитіл, а також дисфункції фібробластів, що призводить до збільшення продукування екстрацелюлярного матриксу.

Основні етапи патогенезу: активування й ушкодження судинного ендотелію; інфільтрування ураженої шкіри активованими (експресувальними DR-антигенами) Т-лімфоцитами; синтезу цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 та ін.); проліферація фібробластів і синтезу колагену I та III типів; вивільнення з тромбоцитів тромбоцитарного й трансформувального фактора росту β ; селекція популяції фібробластів, стійких до апоптозу й таких, що функціонують в автономному режимі максимальної синтетичної активності; активування гладких клітин, що синтезують триптазу (активує трансформувальний фактор росту β); вивільнення гістаміну (стимулює проліферацію фібробластів і синтезу компонентів матриксу) та еози-

нофільного катіонного білка. Розвиток синдрому Рейно спричиняє складна, імунологічно обумовлена взаємодія ендотеліальних медіаторів (оксиду азоту, ендотеліну-1, простагландинів), тромбоцитарних медіаторів (серотоніну, β-тромбоглобуліну), нейропептидів (пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, вазоактивного інтестинального поліпептиду).

Патогістологічна зміна шкіри на ранній стадії ССД – помірна клітинна інфільтрація (моноцитів, Т-лімфоцитів, гістіоцитів), більш виражена навколо дрібних судин і в дермі. У подальшому інфільтрація зникає, розростається дермальний колаген, гомогенізуються, потовщуються й агрегуються колагенові волокна.

При синдромі Рейно потовщуються стінки судин, особливо інтими, до повної оклюзії, фіброзу адвентиції, інколи мікротромбозу – причини судинно-трофічних і некротичних змін пальців. У м'язах дегенерація м'язових волокон, периваскулярна лімфоплазмоцитарна інфільтрація й інтерстиціальний фіброз.

Зміни стравоходу більш виражені в нижніх 2/3: атрофія, інколи виразково-ерозивні зміни слизової оболонки; лімфоцитарні інфільтрати в підслизовому шарі; збільшення колагенових волокон у власній пластинці, підслизовому шарі й серозній оболонці; атрофія м'язів й заміщення їх сполучною тканиною; потовщення стінок дрібних артерій та артеріол, периваскулярний і перигландулярний фібрози.

Ураження легень при ССД проявляється дифузним, інтерстиціальним, альвеолярним та перибронхіальним фіброзами.

У серці кардіофіброз, вогнища лімфоцитарної інфільтрації, продуктивні васкуліти.

Склеродермічна нирка – значне ураження судин із множинними кортикальними некрозами. Симптоми хронічного перебігу ССД: нефрити й різні варіанти гломерулонефриту, IgG-, IgM-депозити, компоненти комплементу, фібрин у капілярних петлях клубочків і стінках судин.

Клінічна класифікація ССД (АРУ, 2004 р.)

1. Перебігу:

– гострий – швидкопрогресуючий із розвитком

генералізованих периферійних і вісцеральних уражень та формуванням функціональної недостатності впродовж перших місяців захворювання;

– підгострий – помірнопрогресуючий із переважанням ознак імунного запалення (щільного набряку шкіри, артриту, полісерозиту, міозиту, інтерстиціальної пневмонії з розвитком пневмосклерозу, міокардиту, склеродермічного езофагіту й ураження всіх інших кишок, склеродермічної нирки);

– хронічний – повільнопрогресуючий із переважанням судинної патології: на початку захворювання багаторічний синдром Рейно з поступовим розвитком помірних шкірних змін, утворенням контрактур, остеолізом, посиленням судинних ішемічних розладів, вісцеральної патології з переважним ураженням стравоходу.

2. Стадії розвитку:

I – початкова із суглобовими проявами за підгострого перебігу й вазоспастичними за хронічного;

II – генералізована, з полісиндромними та полісистемними ураженнями;

III – термінальна з переважанням тяжких склеротичних дистрофічних або судинно-некротичних процесів із порушенням функціональної здатності органів.

3. *Ступені активності*: відсутня (0), низька (1), помірна (2), висока (3).

4. *Клінічні форми*:

- дифузна: генералізоване ураження шкіри кінцівок, обличчя й тулуба впродовж року; синдром Рейно з'являється одночасно або після ураження шкіри. Характерний ранній розвиток вісцеральної патології (інтерстиціального ураження легень, ураження ШКТ, міокарда, нирок). Виражена редукція капілярів нігтьового ложа з формуванням аваскулярних ділянок (за даними капіляроскопії нігтьового ложа). Антитілі до топоізомерази-1 (Scl-70) та антицентромерних антитілі (АЦА) не виявляють. Дифузна форма прогностично несприятлива, тому що виживаність упродовж 10 років – 40–60 %;

- лімітована: тривалий період ізольованого синдрому Рейно. Судинні симптоми (телеангіектазії, виразкування па-

льців) починають домінувати в клінічній картині відразу після початку хвороби. Пізній розвиток легеневої гіпертензії, ураження ШКТ. Ураження шкіри обмежене ділянками обличчя й кистей/стоп. CREST-синдром (підшкірний кальциноз (calcinosis), феномен Рейно (Reynaudphenomenon), порушення моторики стравоходу (esophageal motility disorders), склеродактилія (sclerodactyly), телеангієктазії (teleangiectasis)) – один із варіантів;

- вісцеральна: склеродермія без шкірних змін. Симптоми: феномен Рейно, ознаки легеневого фіброзу, гострої склеродермічної нирки, ураження серця й ШКТ, зміни серологічних показників, типові для ССД (АНА (антитопоізомеразні Scl-70, АЦА)). Шкірних змін немає;

- перехресні форми. При перехресних формах (overlap-syndroms) поєднані клінічні ознаки ССД й одного або декількох системних захворювань сполучної тканини;

- пресклеродерма (синдром значного ризику розвитку ССД). Діагностують у хворих з ізольованим синдромом Рейно, капіляроскопічними змінами й імунологічними порушеннями (АЦА, Scl-70), типовими при ССД. Затвердіння шкіри та змін органів немає. У 65 % таких пацієнтів упродовж 5 років розвивається ССД (переважно лімітована форма).

Таблиця 3.1 – Порівняльна характеристика обмеженої й дифузної шкірних форм ССД

Критерій	Обмежена форма	Дифузна форма
<i>Фіброз шкіри</i>	Ділянки, дистальніші ліктів і колін, можливе ураження обличчя	Ділянки, проксимальніші ліктів і колін, можливе ураження обличчя
<i>Типова форма ураження легень</i>	Легенева артеріальна гіпертензія	Інтерстиційне ураження легень
<i>Характерне ураження внутрішніх органів</i>	Важка форма гастроєзофагального рефлюксу та синдром Рейно	Гостра склеродермічна нефропатія

Продовження таблиці 3.1

Критерій	Обмежена форма	Дифузна форма
Фізикальне обмеження	Телеангіектазії, кальциноз шкіри, склеродактилія, ускладнення ішемії пальців	Шум тертя сухожиль, пігментні зміни

5. Клінічні й лабораторні характеристики уражень:

1) шкіри та судин: щільний набряк, атрофія, індурація, телеангіектазії, гіперпігментація, синдром Рейно, ульцерація;

2) опорно-рухового апарату: поліміозит, поліартрит (ексудативний або фіброзно-індуративний), кальциноз, контрактури, остеоліз;

3) серця: кардіофіброз, інтерстиціальний міокардит, вада серця, перикардит;

4) легенів: фіброзувальний альвеоліт, інтерстиціальна пневмонія, плеврит, двобічний базальний пневмосклероз (компактний або кістозний);

5) системи травлення: езофагіт, дуоденіт, гастрит, коліт, синдром порушення всмоктування, панкреатопатія;

6) нирок: гостра нефропатія (склеродермічний нирковий криз), хронічна нефропатія;

7) нервової й ендокринної систем: полінейропатія, тригемініт, гіпотиреоз та ін;

8) загальні: схуднення на 10 і більше кг, лихоманка;

9) лабораторні: автоантитіла до Sel-70, АЦА.

Клінічні прояви ССД

Ушкодження судин. Феномен Рейно – симетричний пароксизмальний спазм дигітальних артерій, шкірних артеріол та артеріовенозних шунтів, індукований холодом чи емоційним стресом, із послідовним змінням забарвлення шкіри пальців (ціанозом, побілінням, почервонінням). Симптоми вазоспазму: оніміння пальців, біль. У багатьох хворих на ССД атаки Рейно мають пролонгований характер унаслідок структурних змін судин і постійно зниженого кровотоку. Пізніше виникають ускладнення: множинні мікронекрози й виразки кінчиків пальців рук, інколи суха гангрена дистальних фаланг із подальшою са-

моампутацією. Дигітальні виразки болючі, торпідні до лікування, мають рецидивний перебіг і є найбільш характерною ознакою ССД.

У хворих на ССД синдром Рейно має поширений характер, залучає внутрішні органи (легені, серце, нирки).

Ураження шкіри. Шкірні прояви на початку хвороби нечасті, а в подальшому мають таку стадійність: щільний набряк, індурація, атрофія. Локалізуються здебільшого на обличчі й кистях. Щільний набряк поступово переходить у найбільш тривалу стадію – індурацію чи фіброз: шкіра стає дуже щільною, сухою, гладенькою, змінюється її забарвлення, чітко простежується судинний малюнок, виникають телеангіоектазії, переважно на пальцях кистей, долонях, обличчі й грудях, інколи на губах, язиці. Виникає типова для ССД маскоподібність обличчя (амімія), розгладження складок і зморшок, обличчя «застигає», характерний також симптом «муляжних пальців». У стадії атрофії шкіра обличчя натягнута, блискуча, ніс загострюється (за типом «пташиного дзьоба»), губи стають тонкими, навколо рота – кисетоподібні складки («кисетний шов» – зменшення ротової апертури, витончення червоної облямівки губ). На стадії атрофії значно стоншується шкіра, з'являється пігментація, дигітальні рубці (точкові ділянки атрофії шкіри дистальних фаланг пальців кистей – «щурячий укус»). Водночас атрофуються прилеглі тканини. Унаслідок атрофування волосяних фолікулів, потових і сальних залоз шкіра в місцях ущільнення стає сухою й жорсткою, зникає волосяний покрив.

Лімітована клінічна форма ССД – це шкірні ураження лише кистей та обличчя, *дифузна* – поширені ураження. Ураження шиї та грудної клітки спричиняє у хворого відчуття «панцира», поверхнєве дихання й задишку. Обмежені склеротичні перетворення відбуваються й на слизовій оболонці рота. Ранній симптом – укорочення та потовщення вуздечки язика (призводить до порушення мови й ковтання), а пізніше може розвиватися атрофія язика, зморщування м'якого піднебіння та язичка. Діагностують також сухість і згладженість слизової порожнини рота, що можуть проявлятися на зразок синдрому Шегрена (хронічним кон'юктивітом, атрофічним ринітом, фарингітом, стоматитом).

Ураження суглобів і кісток. Основні прояви суглобового синдрому при ССД :

- поліартралгії й ранкова скутість, особливо на ранніх стадіях хвороби;
- поліартрити переважно з ексудативно-проліферативними чи фіброзними змінами, 20 % хворих мають ерозивну артропатію;
- періартрит із маловираженим больовим синдромом, розвитком контрактур м'якотканинного походження й дефігурацією суглобів («пташиною лапкою», РА-подібною артропатією Жаку). Згинальні контрактури (переважно суглобів кистей) – наслідок локального ущільнення шкіри із залученням сухожиль та їх оболонки. Здебільшого діагностують у хворих на дифузну форму ССД, при якій можуть проявлятися контрактури й великих суглобів кінцівок. Посилення контрактур асоціюється з активністю та прогресуючим перебігом захворювання.

Найбільш характерне ураженням кісток – акроостеоліз – резорбція кінцевих відділів дистальних фаланг кистей унаслідок тривалої ішемії з укороченням і деформуванням пальців.

М'язі тканини кальцифікуються переважно в пальцях рук і періартикулярно – навколо ліктьових, плечових, кульшових суглобів. Відкладення кальцію виявляють у підшкірній жировій клітковині, інколи за ходом фасцій, сухожиль; поверхневі білі вогнища кальцифікатів просвічують крізь шкіру (синдром Тіб'єржа – Вейссенбаха).

Ураження м'язів при ССД проявляється двома формами міопатії. Незапальна непрогресуюча фіброзна міопатія – більш часта форма, за якої діагностують незначну слабкість проксимальних груп м'язів і мінімальне підвищення рівня КФК. Симптоми запальної міопатії: проксимальна м'язова слабкість, міалгії, значне підвищення КФК, запальні зміни ЕМГ і біоптатів. При дифузній формі ССД розвивається атрофія м'язів, пов'язана з порушенням рухливості й контрактурами.

Ураження ШКТ. Гіпотонія стравоходу – найбільш часта форма ураження ШКТ – проявляється дисфагією, відчуттям клубка за грудиною після їжі, стійкою печією, що посилюється в горизонтальному положенні. Ерозії та виразки стравоходу з'являються внаслідок рефлюксу. Формування стриктур (звуження

просвіту нижньої третини стравоходу, внаслідок якого стає неможливим вживання твердої їжі) призводить до значного зменшення вираженості печії.

Симптом ураження шлунка – часте блювання. Хворі скаржаться на біль в епігастрії й швидке виникнення відчуття ситості внаслідок порушення виведення вмісту шлунку. Шлункова кровотеча – тяжке ускладнення при множинних телеангіектазіях слизової шлунка.

Синдром мальабсорбції проявляється метеоризмом, стеатореєю, чергуванням закрепів і діареї, втратою ваги.

У 30 % хворих можливі ураження порожнини рота з атрофією сосочків язика й порушенням смаку, погрубішання слизової оболонки ямкових відростків, атрофія щільної пластини та запалення ясен, що призводить до подальшої втрати зубів.

Ушкодження легень діагностують у 70 % хворих на ССД. Воно проявляється клініко-рентгенологічною симптоматикою базального, а потім і дифузного пневмосклерозів. Особливості пневмосклерозу – раннє ураження судин із розвитком симптоматики легеневої гіпертензії.

Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ) розвивається переважно в перші 5 років хвороби й більш виражене при дифузній формі ССД. Характерна аускультативна ознака ІЗЛ – двобічна базальна крепітація, часто описувана як «тріск целофану». Фактори ризику ІЗЛ: дифузна форма ССД, зниження форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) на початку хвороби й наявність Scl-70 АТ. Про прогресування легеневого фіброзу свідчать зменшення форсованої життєвої ємності легень і дифузної здатності СО впродовж попередніх 6–12 місяців; поширення змін за типом матового скла («стільникової легені») згідно з КТ; збільшення кількості нейтрофілів і/або еозинофілів у лаважній рідині. Клінічний еквівалент прогресуючого ІЗЛ – посилення задишки.

Легенева гіпертензія (ЛГ) – підвищення тиску в легеневій артерії до вищого ніж 25 мм рт. ст. у спокої або 30 мм рт. ст. після фізичних навантажень. Розвивається переважно на пізніх стадіях хвороби й при лімітованій формі ССД у середньому в 10 % хворих унаслідок ураження інтерстиціальної тканини. Основна клінічна ознака легеневої гіпертензії, як і при ІЗЛ, – задишка, що має

тенденцію до швидкого прогресування впродовж декількох місяців. Акцент і роздвоєння другого тону над легеневою артерією й тристулковим клапаном, особливо на висоті вдиху, – аускультативна ознака ЛГ. Предиктор легеневої гіпертензії – ізольоване зменшення дифузної здатності СО.

Кардіоваскулярні ураження виникають майже в усіх хворих. Типові інтерстиціальний міокардит, вогнищевий чи дифузний міокардіофіброз (у 2/3 великовогнищевий) із кардіалгіями.

Ураження вільцевих судин може проявлятися стенокардією, ураження серця – дискомфортом і тривалими тупого характеру больовими відчуттями в прекардіальній ділянці, серцебиттям, аритміями, задишкою в спокої та під час навантажень. Біль у грудній клітці можуть спричиняти ураження стравоходу й м'язів грудної стінки.

Інколи ураження серця при ССД протікає безсимптомно. Його діагностують лише після інструментального обстеження. Фіброз міокарда шлуночків – характерна патоморфологічна ознака склеродермічного ураження серця, причина діастолічної й систолічної дисфункцій лівого шлуночка зі зниженням фракції викиду. Аритмії серця, діагностовані в 70 % хворих, відрізняються великою різноманітністю та можуть бути причиною раптової смерті. Провідність серця порушується переважно в синусно-передсердному й передсердно-шлуночковому вузлах, проксимальних відділах передсердно-шлуночкового пучка.

Ушкодження перикарда (серозний, серозно-фібриновий і фібриновий перикардити) мають 70–80 % хворих. Здебільшого ці ушкодження безсимптомні. Інколи при значному випоті в перикард може виникати тампонада серця.

Ураження пристінкового ендокарда відбувається майже в усіх пацієнтів, інколи розвивається фібропластичний ендокардит.

Серцева недостатність нечаста, але рефрактерна до терапії й має несприятливий прогноз.

Зміни серця можуть розвинути вторинно внаслідок патології легень (легеневої гіпертензії) або нирок (склеродермічного ниркового кризу).

Ураження нирок. Гостра склеродермічна нефропатія (склеродермічний нирковий криз, «справжня склеродермічна нирка») розвивається в 5–10 % пацієнтів, переважно з дифузною

формою ССД. Гостра склеродермічна нирка – важкі судинні ураження з множинними кортикальними некрозами. Характерні прояви склеродермічного ниркового кризу (СНК): гостра й швидкопрогресуюча ниркова недостатність, зазвичай за відсутності попереднього захворювання нирок; злаякісна артеріальна гіпертензія, що асоціюється з високим рівнем показника реніну в сироватці крові; нормальний сечовий осад чи незначні зміни його показників (мікроскопічна гематурія й протеїнурія). Першим його симптомом може бути протеїнурія, що проявляється задовго до ниркового кризу й посилюється під час розвитку ускладнень, але здебільшого незначна.

СНК починається раптово, без попередніх ознак. Приблизно в 10 % діагностують так звані нормотензивні СНК. Без лікування впродовж 1–2 місяців розвивається термінальна ниркова недостатність. Фактори ризику СНК: дифузна форма, приймання високих доз ГК (вищих ніж 15 мг на день), антитіла до РНК-полімерази III.

Хронічна нефропатія – це здебільшого інтерстиціальний нефрит і різні варіанти гломерулонефриту (від прогресуючого до субклінічного). Імуногістохімічне дослідження виявляє IgG, IgM-депозиції, компоненти комплекменту, фібрин у капілярних петлях клубочків і стінці судин.

Ураження нервової системи. Поліневротичний синдром може бути пов'язаним із феноменом Рейно чи первинним ураженням периферичних нервів. Тригемінальна сенсорна невропатія проявляється в 10 % хворих одно- або двобічним онімінням, іноді в поєднанні з болем чи парестезіями. У хворих на дифузну форму ССД часто розвивається синдром зап'ястного каналу.

Інші прояви ССД: синдром Шегрена (20 %), ураження щитоподібної залози (тиреоїдит де Кервена, тиреоїдит Хашимото), що призводить до розвитку гіпотиреозу; первинний біліарний цироз у хворих на лімітовану форму ССД.

Діагностика ССД

Імунологічні дослідження передбачають визначення АНФ, специфічних для ССД антицентромерних (АЦА), анти-топоізомеразних Scl-70 автоантитіл. АНФ виявляють у 95 % хворих на ССД, здебільшого в помірному титрі. АТ Scl-70 частіше наявний при дифузній, ніж при лімітованій формі ССД.

Титр АТ корелює з розповсюдженістю ураження шкіри й активністю хвороби. АТ Scl-70 у хворих з ізольованим ФР свідчить про подальший розвиток клінічних проявів ССД. АЦА фіксують у 20 % хворих на ССД, здебільшого при лімітованій формі, розглядають як маркер розвитку ССД при ізольованому феномені Рейно. Більшість із таких пацієнтів мають ознаки CREST-синдрому. АТ до РНК-полімерази III мають 20–25 % хворих, переважно з дифузною формою й ураженням нирок. Це свідчить про несприятливий прогноз. РФ виявляють у 45 % пацієнтів, здебільшого в поєднанні із синдромом Шегрена.

Загальноклінічні дослідження

Загальний аналіз крові: гіпохромна анемія, лейкопенія, частіше лейкоцитоз, помірне підвищення ШОЕ.

Загальний аналіз сечі: гіпостенурія, мікрогематурія, протеїнурія, циліндрурія, лейкоцитурія. Ступінь вираженості сечового синдрому варіює залежно від клінічної форми ураження нирок. Біохімічний аналіз крові: диспротеїнемія, гіперпротеїнемія, гіпергамаглобулінемія.

Інструментальні методи дослідження

Оскільки ССД уражає багато вісцеральних систем і протікає безсимптомно (особливо на ранній стадії), для її своєчасного виявлення й оцінювання ступеня ураження потрібно проводити відповідні інструментальні дослідження, характер і частота яких обумовлені клінічною формою, перебігом хвороби й необхідністю контролювання ефективності терапії.

Рентгенографія допомагає виявити кальциноз м'язів і м'яких тканин пальців кистей, а також віддиференціювати зміни суглобів при ССД та порушення при РА.

Капіляроскопія нігтьового ложа дає можливість діагностувати дилатацію й редукцію капілярів на ранній стадії хвороби. Цей метод має високі чутливість і специфічність.

Для виявлення інтерстиційного пневмофіброзу доцільно проводити рентгенографію й КТ легень. Дослідження ШКТ передбачає рентгенографію стравоходу й пасаж барію кишківником. ЕКГ та ЕхоКС дають можливість підтвердити кардіогенні ураження й легеневу гіпертензію. Метод скринінгу ЛГ – трансторакальна доплер-ехоКС. Більше ніж у 90 % хворих із ЛГ виявляють трикуспідальну регургітацію для розрахування

систоличного тиску в легеневій артерії. Розрахунковий тиск високо корелює з результатами катетеризації правих відділів серця, тому це надійний неінвазивний метод контролювання динаміки ЛГ. Золотий стандарт діагностики ЛГ – катетеризація правих відділів серця. Метод застосовують для визначення ступеня й таких характеристик, як легеневий судинний опір і тиск заклинення в легеневій артерії. Серологічні маркери легеневої артеріальної гіпертензії – підвищення рівня мозкового натрійуретичного пептиду й N-термінального мозкового натрійуретичного пропептиду.

Міопатичні зміни діагностують за допомогою електроміографії. Для гістологічного верифікування ССД проводять біопсію шкіри м'язів, нирок, легень, перикарду.

Діагностичні ознаки ССД

Класифікаційні критерії ССД (ACR, EULAR, 2013 р.)

1. Ущільнення й потовщення шкіри обох рук проксимальніше п'ясно-фалангових суглобів (ПФС) – 9 балів.
2. Ущільнення шкіри пальців кистей: ущільнення шкіри пальців – 2 бали.
3. Склеродактилія дистальніше ПФС, але проксимальніше міжфалангових суглобів – 4 бали.
4. Ураження кінчиків пальців: дигітальні виразки – 2 бали, рубчики на кінчиках пальців («щурячий укус») – 3 бали.
5. Телеангіоектазії – 2 бали.
6. Капіляроскопічні зміни – 2 бали.
7. Легенева артеріальна гіпертензія та/або інтерстиціальне ураження легень: легенева гіпертензія – 2 бали, інтерстиціальне ураження легень – 2 бали.
8. Феномен Рейно – 3 бали.
9. Специфічні автоантитіла: (анти-Scl-70, АЦА, до РНК-полімерази III) – 3 бали.

Пацієнти з 9 і більше балами в сумі мають достовірну ССД. Чутливість нових критеріїв становить 91 %, специфічність – 92 %.

Диференціальна діагностика

Диференціальну діагностику ССД проводять з іншими захворюваннями склеродермічної групи, при більшості з яких немає феномена Рейно й ураження внутрішніх органів.

При дифузному еозинофільному фасціїті (ДЕФ) і склеродермі Бушке індурація шкіри починається з гомілок або передпліч із можливим поширенням на проксимальні відділи кінцівок і тулуб; обличчя, тканини шиї, верхній відділ грудей, плечовий пояс переважно уражає склеродерма Бушке, в той час як при ДЕФ переважають індуративні зміни кінцівок. Характеризується ураженням шкіри за типом «апельсинової кірки», згинальними контрактурами, еозинофілією, гіпергаммаглобулінемією й підвищенням ШОЕ. Приблизно 1/3 діагностованих ДЕФ спричинені надмірним фізичним навантаженням або травмою. Склеродерма Бушке часто виникає після респіраторних інфекцій. Немає синдрому Рейно й вісцеритів. Можливий розвиток апластичної анемії.

Вогнищева склеродермія клінічно проявляється 2 формами – бляшкоподібною й лінійною. Шкірні ураження виникають поступово, безболісні. Вісцеральних та лабораторних змін немає.

Мультифокальний фіброз – група захворювань із локальним прогресивним характером фіброзу, частою відсутністю загальних і лабораторних ознак патології на початку хвороби й розвитком характерного симптомокомплексу зі здавленням та порушенням функції органів, судин і прилеглих тканин у подальшому. Основні локалізації: інтраперитонеальний, ретроперитонеальний і медіастинальний фібрози; менш часті вогнища фіброзу в легенях, очниці (псевдопухлина очниці), щитоподібній залозі (тиреоїдит Ріделя) та ін. До малих форм належать також контрактури Дюпюїтрена й келоїд.

Паранеопластична склеродермія переважно проявляється розвитком індуративних змін у периартикулярних тканинах, контрактурами, міозитами, артралгіями, осалгіями без вісцеральних і судинних змін або за типом торпідної до терапії ССД у молоді. Інколи подібність до ССД лише поверхнева: маскоподібне обличчя, поліартралгії, міалгії, схуднення, виражена слабкість, лихоманка, кашель, зростання анемії й ШОЕ. Псевдосклеродермічні стани діагностують у хворих на рак яєчників, матки, передміхурової та молочної залози, легень, товстої кишки, мієломи, невриноми, лімфосаркомі.

Феномен Рейно – один з основних симптомів, що визначає необхідність диференціальної діагностики ССД з

іншими системними захворюваннями сполучної тканини.

Діабетична склеродерма – один із варіантів склеродерми Бушке. Відрізняється від класичної більшою поширеністю щільного набряку верхньої частини тулуба й обличчя; відсутністю атрофії, загострення обличчя та «кисетного рота», синдрому Рейно, склеродактилії, телеангіектазій, порушень пігментації; торпідністю перебігу та резистентністю до лікування.

Приклади формулювання діагнозів

1. ССД: підгострий перебіг, активність I ступеня, II стадія з ураженням шкіри: індурацією, гіперпігментацією; суглобів (артралгії); легень: базальним пневмосклерозом, дихальною недостатністю I ступеня; стравоходу: езофагітомом; нервово-судинними розладами: синдромом Рейно (верхніх і нижніх кінцівок).

2. ССД: гострий перебіг, I стадія розвитку, активність III ступеня, поліартрит, ФН I; гломерулонефрит, ХНН 0.

Мета лікування:

- корекція судинних порушень і профілактика їх ускладнень;
- уповільнення прогресування фіброзу;
- профілактика й лікування ускладнень внутрішніх органів;
- покращання якості життя;
- збільшення тривалості життя.

Немедикаментозне лікування. Уникати тривалого впливу холоду й вібрації, психоемоційних навантажень, перебування на сонці. Для зменшення частоти та інтенсивності нападів вазоспазму потрібно тепло одягатися. Також хворому рекомендують припинити куріння, відмовитися від кави й кофеїновмісних напоїв, симпатоміметиків (ефедрину, амфетаміну, ерготаміну), β-блокаторів.

Медикаментозне лікування. Основні напрямки медикаментозного лікування – судинна, протизапальна й антифіброзна терапія, а також лікування вісцеральних проявів ССД.

Судинна терапія, показана при синдромі Рейно, легеневій гіпертензії, нирковій артеріальній гіпертензії

1. Блокатори кальцієвих каналів: нифедипін дозою 30–60 мг/добу окремими курсами впродовж тривалого часу

знижує частоту й інтенсивність нападів вазоспазму, прискорює загоєння дигітальних виразок, підвищує швидкість кровотоку. Дигідропіридинові антагоністи кальцію потрібно застосовувати як терапію першої лінії при феномені Рейно.

2. Синтетичний аналог простацикліну – ілопрост – у разі внутрішньовенного введення дозою 0,5–3 нг/кг за хвилину впродовж 3–5 днів кожні 6–8 тижнів чи його перорального приймання 50–150 мкг двічі на добу значно зменшує частоту ішемічних атак і кількість дигітальних виразок та покращає їх загоєння. Застосовують при тяжкому ФР, якщо терапія дигідропіридиновими антагоністами кальцію й інгібіторами ФДЕ-5 неефективна. Ілопрост також рекомендують для лікування легеневої гіпертензії. Оральні простаноїди менш ефективні, ніж довенне введення.

Епопростенол – синтетичний аналог простацикліну – застосовують у лікуванні легеневої гіпертензії, асоційованої із системним склерозом внутрішньовенно початковою дозою 2 нг на кг за хвилину (залежно від клінічної симптоматики дозу можна збільшити) в поєднанні з традиційною терапією (діуретиками, пероральними антикоагулянтами, серцевими глікозидами, оксигенотерапією). Важливі позитивні гемодинамічні ефекти епопростенолу – статистично значуще зменшення опору легневих судин, середнього тиску в легеневій артерії й правому передсерді, а також істотне збільшення серцевого індексу. Епопростенол покращає загоєння активних дигітальних виразок.

Алпростадил (препарат простогландину Е1) призначають при тяжких судинно-трофічних розладах із некрозами й у разі гострого перебігу ССД як потужний вазодилататор та антиагрегант упродовж 120–360 хвилин довенно дозою 10–20 мкг на курс лікування.

3. Бозентан – антагоніст рецепторів до ендотеліну – дозою 62,5 мг двічі на добу впродовж 4 тижнів із її подальшим збільшенням до 125 мг двічі на добу 12 тижнів ефективно запобігає виразкуванню пальців у пацієнтів із дифузною формою ССД. Потрібно застосовувати для лікування множинних дигітальних виразок у разі неефективності дигідропіридинових антагоністів кальцію й простаноїдів.

Бозентан також рекомендують для лікування легеневої

артеріальної гіпертензії, поєднаної із системним склерозом. Приймання дозою 62,5 мг двічі на добу впродовж 4 тижнів із подальшим збільшенням до 125–250 мг двічі на добу позитивно впливає на витривалість під час фізичних навантажень, що поєднується з покращанням гемодинамічних показників і зменшенням тяжкості задишки.

4. Ситаксентан – селективний антагоніст рецепторів ендотеліну – дозою 100–300 мг на добу впродовж 12–18 тижнів значно покращає гемодинамічні й клінічні показники у хворих на легеневу гіпертензію, асоційовану із системним склерозом III–IV класів, що свідчить про його переваги в лікуванні тяжкої легеневої гіпертензії. Дозою 100 мг безпечніший за бозентан дозою 250 мг відповідно до частоти змін печінкових показників.

5. Силденафіл – селективний інгібітор фосфодіестерази 5 (ФДЕ-5) – дозою 50 мг двічі на добу 4 тижні з подальшим переходом на 50 мг тричі на добу знижує ризик клінічного погіршення в пацієнтів із легеневою гіпертензією. Його можна приймати як препарат для лікування легеневої гіпертензії, асоційованої із системним склерозом, якщо неефективний бозентан чи його застосування небажане з міркувань безпеки. Інгібітори ФДЕ-5 зменшують частоту, тяжкість і тривалість нападів феномену Рейно. Вони доцільні в разі важкого феномену Рейно й незадовільної відповіді на антагоністи кальцію.

6. Розчинний стимулятор гуанілатциклази (Riociguat) покращає витривалість під час фізичних навантажень, час клінічного погіршення й гемодинамічні параметри у хворих на легеневу артеріальну гіпертензію. Водночас не має таких побічних дій: синкопе, запаморочення, гострої ниркової недостатності, підвищення рівня печінкових ферментів.

7. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) призначають дозами, що контролюють артеріальний тиск: раміприл – 5–10 мг/добу; періндоприл – 5–10 мг/добу; лізиноприл – 10 мг/добу). Доцільне їх поєднання з блокаторами кальцієвих каналів, дезагрегантами; в разі наростання ниркової недостатності – з гемодіалізом, гемофільтрацією. Адекватне контролювання артеріального тиску – основна складова лікування склеродермічного ниркового кризу. Можливі препарати для його лікування – каптоприл та еналаприл. Дозу підбирають так, щоб

зберігати діастолічний тиск на рівні 85–90 мм рт. ст. Лікування рекомендують починати з каптоприлу: 6,25–12,5 мг кожні 8 годин, поступово збільшуючи дозу до максимальної (50 мг тричі на добу). На початку лікування щоденне збільшення дози повинне знижувати рівень систолічного артеріального тиску на 10–20 мм рт. ст., тому що швидше зниження може призвести до небажаного зниження ниркової перфузії (збільшення ішемії). У разі стабілізації артеріального тиску рекомендують приймати ІАПФ більш тривалої дії. Каптоприл не відмінюють, навіть якщо функція нирок продовжує погіршуватися. Якщо на тлі максимальної дози каптоприлу артеріальний тиск не нормалізовується впродовж 72 годин, додають блокатори кальцієвих каналів, нітрати (особливо, після появи застійних явищ у легенях) або інші вазодилатувальні препарати. Якщо зберігається гостра ниркова недостатність, розглядають питання про гемодіаліз. Відновлення або покращання функції нирок після СНК відбувається повільно – впродовж 2 років. Якщо гемодіаліз потрібний і після цього терміну, варто порушувати питання про трансплантацію нирки. Плазмаферез показаний при вираженій тромботичній мікроангіопатії.

8. Антиагреганти: пентоксифілін перорально 400–800 мг/добу (за необхідності довенно) або 600–1 200 мг/добу; дипіридамола 150–225 мг/добу впродовж 2–3 місяців у поєднанні з аспірином 50–80 мг/добу; реополіглюкін 400 мл довенно через день 7–10 уливань на курс, в інтервалах пероральне приймання антиагрегантів (клопідогрелю 75 мг/добу, тиклопідину 250–500 мг/добу, низьких доз ацетилсаліцилової кислоти).

9. Антикоагулянти показані за наявності ознак мікротромбозів і гіперкоагуляції. Гепарин 5 000 ОД підшкірно 2–3 рази на добу, низькомолекулярні гепарини – фраксипарин, еноксапарин – 0,3 мл підшкірно з подальшим переходом на варфарин чи феніндіон.

Протизапальну терапію застосовують у разі швидкопрогресуючого перебігу й за високої активності паталогічного процесу.

НПЗП стандартними терапевтичними дозами показані для лікування м'язово-суглобових проявів ССД, стійкої субфебрильної лихоманки.

ГК доцільні за гострого й підгострого перебігів, II та

III ступенів активності ССД. Вони є частиною терапевтичної стратегії контролювання розвитку активного альвеоліту, дифузних шкірних проявів хвороби, м'язово-скелетного залучення. Преднізолон призначають початковою дозою 20–30 мг/добу з її поступовим зниженням через 1,5–2 місяці.

При фіброзуючому альвеоліті дозу ГК підвищують до 40 мг/добу; при поліміозиті (ССД-поліміозиті) – до 50–60 мг/добу впродовж 1–2 місяців із подальшим зниженням до загальноприйнятого дозування. Приймання високих доз може збільшити ризик розвитку склеродермічного ниркового кризу, тому потрібно регулярно моніторити функції нирок.

Циклофосамід застосовують для лікування й попередження прогресування інтерстиціального захворювання легень (фіброзуючого альвеоліту). При ранній ССД за швидкопрогресуючого перебігу він ефективний у комбінації з ГК та азатиоприном (2,5 мг/кг/добу). Призначають довенно дозою 800–1 000 мг 1 раз на місяць або перорально 1–2 мг/кг/добу. Пульс-терапію циклофосамідом продовжують щонайменше впродовж 6 місяців, якщо немає побічних ефектів. У разі позитивної динаміки легеневих функціональних тестів, рентгенологічних змін інтервал між сеансами пульс-терапії циклофосамідом збільшують до 2 місяців, а в разі збереження позитивної динаміки – до 5. Пульс-терапію циклофосамідом необхідно проводити щонайменше впродовж 2 років. Після відміни препарату показники легеневих функціональних тестів продовжують покращатися впродовж 18 місяців.

Метотрексат показаний для лікування шкірних проявів при ранній дифузній формі ССД дозою 10 мг/тиждень упродовж року чи 15 мг/тиждень внутрішньом'язово 24 місяці.

Можливе застосування азатиоприну (2,5 мг/кг/добу), хлорбутину (8 мг/добу), мофетилу мікофенолату (1–2 г/добу за 2 приймання).

Імуноглобулін рекомендований у разі активного, торпідного та/або асоційованого з інфекцією захворювання. Призначають за загальною схемою дозою від 0,4 до 2 г/кг на добу внутрішньовенно впродовж 2–5 днів щомісяця до появи ефекту.

Антифіброзна терапія показана вже на ранній стадії дифузної ССД.

Д-пеніциламін (купреніл) – засіб вибору при швидкопрогресуючій склеродермії, дифузній індурації шкіри й фіброзі внутрішніх органів. Антифіброзна дія препарату реалізується при тривалому (не менше ніж 6–12 місяців) застосуванні дозою 450–900 мг/добу з подальшим зниженням до підтримувальних доз (250–400 мг/добу) впродовж 2–5 років.

Дослідження підтвердили ефективність рекомбінантного гамма-інтерферону в лікуванні фіброзу шкіри.

Трансплантація гематопоетичних стовбурових клітин доцільна при швидкопрогресуючому системному склерозі з високим ризиком поліорганної недостатності.

У разі ушкодження шлунково-кишкового тракту лікування спрямоване на зменшення проявів, пов'язаних зі шлунково-стравохідним рефлюксом і порушенням перистальтики. Для цього хворим рекомендують часте дробне харчування, не лягати впродовж 3 годин після їди, спати на ліжку з піднятим головним кінцем, відмовитися від куріння й алкоголю. Лікарська терапія передбачає призначення антисекреторних препаратів і прокінетиків.

Інгібітори протонної помпи варто призначати для запобігання гастроєзофагальній рефлюксній хворобі, виразкам і стриктурам стравоходу у хворих на ССД.

Прокінетики показані хворим із порушенням моторики ШКТ, зокрема ковтання: передчасним переповненням шлунка, кишковою псевдонепрохідністю.

Антибактеріальні препарати застосовують під час лікування порушень усмоктування, спричинених надмірним бактеріальним ростом у хворих на ССД: тетрациклін – 250 мг на добу; амоксицилін – 500 мг + клавуланову кислоту 125 мг на добу; ципрофлоксацин – 250 мг на добу; цефалоспорини. Антибіотики потрібно чергувати для попередження розвитку стійкості мікрофлори. Тривалість приймання антибіотиків залежить від вираженості діареї та стеатореї (зазвичай 7–10 днів на місяць). Якщо діарея з'являється на тлі приймання антибіотиків, додатково призначають метронідазол (7–10 днів) для зменшення анаеробної флори.

При інтестинальній псевдообструкції перистальтика покращається після застосування довгостроководієвого аналога

соматостатину – окреотиду 50 мг на добу підшкірно.

Лікування перикардиту передбачає застосування НПЗП і ГК (15–30 мг на добу). В разі значного випоту проводять перикардіоцентез або перикардіотомію. Міокардит найчастіше діагностують у хворих із запальним ураженням скелетних м'язів; лікування ГК призводить до збільшення фракції викиду лівого шлуночка. При виражених аритміях (групових і політопних екстрасистолах, шлуночкової тахікардії та ін.) препарат вибору – аміодарон. Приймання β-адреноблокаторів може посилити прояви феномена Рейно.

Екстракорпоральні методи лікування застосовують за показаннями, здебільшого при активній швидкопрогресуючій ССД, ураженні нирок, легень (у поєднанні з патогенетичною медикаментозною терапією), тромботичній мікроангіопатії; лікувальну гімнастику, масаж, локальну терапію (мазі, аплікації тощо), фізіотерапію й санаторно-курортне лікування (бальнеота грязелікування) – у разі неактивного процесу й хронічного перебігу ССД.

Прогноз несприятливий і значно залежить від клінічної форми й перебігу захворювання. Прогностичні відмінності варіантів перебігу ілюструють пяти- й десятирічна виживаність, що за гострого перебігу становлять 4 і 0 %, за підгострого – 75 та 61 %, а за хронічного – 88 і 84 % відповідно. На сьогодні завдяки більш ранньому діагностуванню й сучасній терапії прогноз для хворих на ССД покращився, але відмінності в дебюті, основних клінічних проявах зберігаються. Причини смерті при ССД: серцева, легенева, ниркова недостатності, гостра хірургічна патологія, спричинена виразково-некротичними змінами в кишечнику, кахексія.

Розділ 4 ДЕРМАТОПОЛІМІОЗИТ

Дерматомиозит (ДМ) – прогресуюче СЗСТ із порушенням рухової функції, переважним ураженням посмугованих і не посмугованих м'язів, шкіри (еритемами й набряками), внутрішніх органів. Якщо немає шкірних уражень, вживають термін поліміозит (ПМ).

Епідеміологія. Згідно з епідеміологічними дослідженнями показник захворюваності – від 2 до 7,7 випадка на 1 млн населення. Захворюваність має бімодальний віковий розподіл із піками у віці 15 і від 45 до 54 років, переважає в жінок. ПМ у структурі ідіопатичних запальних міопатій становить майже половину, виникає в осіб віком понад 40 років (ДМ – до 50 років). ДМ із пухлинами становить приблизно 20 % запальних міопатій.

Етіологія. Провокуючі фактори: інфекційні, бактеріальні й вірусні хвороби, здебільшого спричинені шигелами, ЕСНО й Коксакі-вірусами; фотосенсибілізація; генетична схильність, що підтверджує розвиток ДМ у близнюків. Додаткові ризик-фактори виникнення ДМ/ПМ: нервові стреси, фізичні перевантаження, загострення хронічних інфекцій, вакцинації, алергічні реакції на ліки, перегрівання й переохолодження.

Патогенез. ДМ і ПМ базуються на різних патогенетичних механізмах. При ДМ найістотніше значення мають гуморальні імунні порушення, пов'язані з відкладанням у дрібних судинах імунних комплексів, активуванням комплементу й розвитком васкулопатії із запальною інфільтрацією скелетних м'язів. При ДМ у складі м'язового інфільтрату переважають CD4+ Т-лімфоцити, макрофаги й В-лімфоцити. Запалення здебільшого периваскулярне, але може проявлятися перифасцикулярно й поєднуватися з перифасцикулярною атрофією м'язових волокон. Периферична атрофія, навіть без запалення, підвищує ймовірність ДМ.

При ПМ виникають множинні вогнища запалення з CD8+ Т-клітинами, що проникають в незмінені м'язові волокна, які експресують антиген МНС-I. Комплекси МНС-I і CD8+ типові для ПМ. Отже, у процесі бере участь як клітинна ланка імунітету (лімфоцитарне інфільтрування м'язів, цитотоксичний ефект), так і гуморальна (поява міозит-специфічних і неспеци-

фічних автоантитіл, ЦИК та фіксованих імунних комплексів).

Патоморфологія. При ПМ мононуклеарноклітинні інфільтрати в ендомізії, некроз і фагоцитоз м'язових фібрил, регенерація м'язових волокон. При ДМ інфільтрати розміщені навколо фасцій і кровоносних судин, відзначають ознаки васкулопатій, ушкодження ендотеліальних клітин: набряк, гіперплазії, вакуолізації й дегенерації. Переважають Т-лімфоцитарна інфільтрація при ПМ і В-лімфоцитарна інфільтрація при ДМ. Після тривалого перебігу захворювання можуть проявлятися фіброз і кальциноз, а також атрофія м'язових волокон, ушкоджені клітини заміщає жирова тканина.

Клінічна класифікація ДМ/ПМ,
запропонована А. Боханом, І. Петером у 1975 р.,
модифікована Робочою групою АРУ в 2004 р.

Форми: ідіопатичний ДМ/ПМ; ДМ/ПМ, пов'язаний із пухлинами; ДМ/ПМ, пов'язаний із васкулітами (дитячий); перехресний синдром (поєднане захворювання сполучної тканини); міозит із включенням; міопатія, пов'язана з інфекцією; міопатія, пов'язана з дією лікарських препаратів, антисинтетазний синдром.

Перебіги: гострий, підгострий, хронічний.

Симптоми гострого перебігу ДМ/ПМ: генералізований міозит (до повної нерухомості), еритема, дисфагія, вісцеропатія. Можливий летальний кінець через 2–6 місяців.

За підгострого перебігу симптоми виникають поступово, типова циклічність перебігу, а розгорнута клінічна картина простежується через 1–2 роки після дебюту.

Хронічний перебіг більш сприятливий, циклічний, проявляється помірною м'язовою слабкістю й міалгіями (здебільшого, локальними), шкірного висипу може не бути. Маркер тяжкості хвороби та реакції на лікування – рівень КФК у крові.

Ступені активності: I (мінімальна), II (помірна), III (висока).

Клініко-морфологічна характеристика уражень:

- 1) м'язів: міозит, міопатія;
- 2) шкіри: кальциноз, телеангіоектазії (специфічні: еритема ший («декольте»), симптом Готтрона, геліотропний періорбітальний набряк та ін.);

- 3) серця: міокардит, кардіоміопатія;
- 4) легень: фіброзувальний альвеоліт, пульмоніт;
- 5) органів травлення: езофагіт, псевдобульбарний синдром, гастрит та ін.;
- 6) суглобів: артралгії, поліартрит дрібних і великих суглобів;
- 7) нервової системи: полінейропатія;
- 8) нирок: гломерулонефрит.

Клінічні прояви ДМ/ПМ. М'язова слабкість, що завжди домінує над міалгіями, з типовим ураженням проксимальних м'язів тазового й плечового поясів, м'язів, що беруть участь у згинанні шиї, – основна ознака ДМ/ПМ. Ураження м'язів глотки, гортані й стравоходу проявляються дисфонією, утрудненим ковтанням, нападами кашлю. Міалгії пальпуються в половини пацієнтів, у такої самої кількості пацієнтів набрякають м'язи. М'язові атрофії здебільшого діагностують у хворих із довготривалим перебігом ДМ/ПМ.

Варіанти дебюту ДМ/ПМ:

1) проксимальна м'язова слабкість, що не супроводжується міалгіями, вміст КФК завжди високий. Такі прояви характерні для гострого початку, їх відзначають у 55 % випадків. Хворому важко вставати з ліжка, піднімати ноги на сходинках, заходити в транспорт, піднімати руки, щоб одягтися, причесатися, інколи неможливо навіть підняти голову з подушки та утримати її: голова «падає» на груди. Без лікування за 4–5 місяців настає повна нерухомість;

2) гострий початок хвороби з проксимальної слабості та міалгій (у 30 % хворих); у нелікованих повна нерухомість настає вже через 1–2 місяці;

3) у 10 % слабкість прогресує поступово впродовж декількох років. Повної нерухомості не виникає, але атрофуються й склерозуються м'язи, частіше з'являються кальцифікати. Такий дебют типовий для ювенільної форми захворювання;

4) у 5–6 % пацієнтів хвороба має первинно-хронічний варіант перебігу, за якого бувають локальні (фокальні) ІЗМ, обмежені верхніми чи нижніми кінцівками;

5) інколи (з частотою до 1 %) у дебюті м'язові прояви мінімальні, але є шкірні, специфічні для ДМ, або синдром Рейно та поліартралгії.

Симптоми антисинтезазного синдрому: гострий початок, інтерстиційне ураження легень, лихоманка, симетричний артрит, феноменом Рейно, ураження шкіри кистей за типом «руки механіка».

В усіх ситуаціях без адекватного лікування в процес залучаються м'язи глотки й гортані, верхньої третини стравоходу (виникає дисфагія), втрачається точність рухів, порушується зовнішнє дихання, що сприяє виникненню пневмоній.

Шкірний висип – патогномонічна ознака ДМ (35–40 %): виникає яскравий червоний чи лілово-пурпуровий еритематозний (геліотропний) висип на верхніх повіках і навколо очей (симптом «окулярів»), крилах носа, вилицях, носогубній складці, у зоні декольте й на інших відкритих ділянках шкіри (симптом «шалі» на спині), над розгинальними поверхнями ліктьових, колінних суглобів, на кистях. Патогномонічними шкірними ознаками також є симптом Готтрона – червоно-пурпурова, атрофічна чи макульозна припіднята еритема на розгинальній поверхні проксимальних міжфалангових суглобів пальців рук. Характерні почервоніння, лущення й розтріскування шкіри долонь («рука механіка»), гіпертрофія кутикули, навколонігтьова еритема, телеангіектазії. Виникають також біляннтьова еритема й капілярити з утворенням виразок, смугастість і ламкість нігтів. При капіляроскопії судин ложа нігтя виявляють розширення та дилатацію капілярних петель. У разі тривалого перебігу ДМ шкіра стає атрофічною з вогнищами депігментації, множинними телеангіектазіями, сухістю та гіперкератозом.

Конституціональні ознаки (субфебрилітет, слабкість, вимушене положення в ліжку, схуднення, анорексія) властиві ДМ/ПМ як системній хворобі.

Ураження слизових оболонок: кон'юнктивіт, стоматит, фарингіт.

Суглобовий синдром. Можливий розвиток артриту кистей, рідше ліктьових, плечових, колінних або гомілково-стопних суглобів. Ураження симетричне, нагадує ураження при РА, зазвичай має інтермітуючий характер, легко усувається призначенням ГК, нерідко передує розвитку м'язової слабості. Деструкція й деформація суглобів не характерні

для артритів при ДМ/ПМ.

Кальциноз виникає на пізніх стадіях. Кальцифікати локалізуються під шкірою або в сполучній тканині м'язових волокон, частіше в зонах мікротравматизації над колінними й ліктьовими суглобами, на згинальних поверхнях пальців і сідницях. Поява множинних кальцинатів – можлива ознака гострого перебігу ДМ/ПМ. Поверхнево розміщені кальцифікати можуть виділятися над поверхнею шкіри у формі крихтоподібної білої маси.

Ураження серця має безсимптомний характер. Під час обстеження можуть виявляти порушення ритму й провідності. Розвиток серцевої недостатності діагностують дуже рідко.

Органи травлення уражені майже в половини хворих унаслідок міозитів, васкулітів або побічних ефектів фармакотерапії. Можливі анорексія, біль у животі, гіпотонус верхньої третини стравоходу, ерозивно-виразковий гастрит чи ентероколіт, а також ускладнення виразок – кровотечі й перфорації, кишкова непрохідність. У 30 % пацієнтів виникає гепатомегалія, підвищення активності трансаміназ.

Ураження нирок. Можливий розвиток нефриту з сечовим, дуже рідко – нефротичним синдромом. Виражена міоглобінурія може призвести до розвитку гострої ниркової недостатності.

Ураження легень. Специфічні ураження – фіброзувальний альвеоліт і пневмоніт, розвиток пневмосклерозу, ателектазів, аспіраційних пневмоній. За наявності ураження діафрагмальних м'язів, інтеркурентної легеневої інфекції, токсичного ураження легень, пов'язаного з уживанням препаратів, наприклад метотрексату, зазвичай хворі мають виражену експіраторну задишку.

Діагностика. Зміни загального аналізу крові неспецифічні. У частини хворих на ДМ/ПМ виникає помірна анемія, лейкоцитоз із помірним зсувом уліво (рідше лейкопенія), еозинофілія. ШОЕ нечасто буває значно збільшеною, переважно в разі розвитку системних проявів. Лише в 20 % пацієнтів вона перевищує 50 мм/год. Збільшений вміст у крові α -2 та γ -глобулінів, фібрину, фібриногену, сіалових кислот, креатиніну, КФК, міоглобіну, гаптоглобіну, трансаміназ, лактатдегідрогенази та альдолази, високі титри міозитспецифічних

антитіл (антитіл до аміноацилсинтезної транспортної РНК до гістидину (Jo-1), треонілу (PL-7) та ін., тРНК-синтаз, білково-ядерного комплексу (Mi-2)). Рівень КФК – найбільш високочутливий і специфічний, порівнюючи з іншими лабораторними показниками, маркер м'язового запалення. Збільшення МВ-фракції КФК відображає ураження м'язів, а не міокарда. Збільшення вмісту тропоніну I – більш специфічний маркер ураження міокарда при ДМ/ПМ, ніж МВ-КФК. Виявляють зниження вмісту Т-лімфоцитів, Т-супресорів, IgA та збільшення IgG, IgM. Можлива гіперурикемія.

Інструментальні дослідження

Електроміографія виявляє ознаки патологічної спонтанної активності м'язових волокон під час подразнення й у спокої, короткі низькоамплітудні поліфазні потенціали впродовж скорочення. Нормальна електрична активність під час електроміографії дає можливість спростувати діагноз у більшості осіб. Це метод контролювання ефективності лікування, особливо в разі сумнівних результатів лабораторних і клінічних досліджень.

Біопсію шкірно-м'язового зразка застосовують для підтвердження діагнозу. Найбільш інформативна біопсія м'яза, залученого в патологічний процес, але без вираженої атрофії.

ЕКГ доцільна для виявлення прогностично поганих порушень ритму й провідності; *спірографія* – зниження показників ФЗД.

Рентгенографія й КТ ОГК – чутливі методи оцінювання вираженості м'язової слабості й виявлення базального пневмосклерозу, легеневого інтерстиційного фіброзу.

За необхідності також призначають ЕФГДС, колоноскопію, капіляроскопію (виявляють дилатацію капілярних петель), ректороманоскопію.

Діагностичні критерії ДПМ (1995 р.)

1. Ураження шкіри:

а) геліотропний висип (пурпурно-червоні еритематозні висипи на повіках);

б) ознака Готтрона (пурпурно-червона, лушиться, атрофічна еритема, що лушиться або плями на розгинальній поверхні кистей над суглобами);

в) еритема на розгинальній поверхні кінцівок над лік-

тьовими й колінними суглобами.

2. Проксимальна м'язова слабкість (верхніх та нижніх кінцівок і тулуба).

3. Підвищення рівня КФК та альдолази в сироватці крові.

4. Біль у м'язах під час пальпування або спонтанний біль.

5. Міогенні зміни за даними електроміографії.

6. Антитіла до Jo-1 (гістидил-тРНК-синтетази).

7. Недеструктивний артрит чи артралгії.

8. Ознаки системного запалення (температура, вища за 37° С, підвищення концентрації С-реактивного білка або ШОЕ > 20 мм/год за Вестергреном).

9. Мікроскопія біопсійного матеріалу (запальні інфільтрати в скелетних м'язах із дегенерацією чи некрозом м'язових волокон; ознаки активного фагоцитозу або регенерації).

Діагноз ДПМ установлюють за 1 із 3 ознак уражень шкіри з 4 ознаками поліміозиту (2–9). Діагноз ПМ – 4 ознаки (2–9).

Диференціальна діагностика

Справжню слабкість проксимальних м'язів потрібно відрізнити від епізодичної й пер-систивної загальної слабкостей і м'язової втоми. Епізодична слабкість властива АГ, гіпоглікемії, гіпервентиляції та іншим станам, персистивна – анеміям, злоякісним пухлинам, інфекційним і метаболічним захворюванням.

Мітохондріальна міопатія розвивається в ранньому дитячому віці.

Епізодична слабкість м'язів, що посилюється після фізичного навантаження, – симптом міастенії, синдрому Лемберта – Ітона, метаболічних міопатій.

Необхідно спростовувати медикаментозні міопатії, формування яких можливе на тлі приймання ГК, статинів, пеніциламіну тощо.

Приклади формулювання діагнозів

1. Дерматоміозит, первинний, гострий перебіг, активна фаза, II ступінь активності, з ураженням ковтальних м'язів із дисфагією, м'язів нижніх і верхніх кінцівок, параорбітальний набряк, синдром Готтрона в ділянках колінних і п'ястково-фалангових суглобів, поліартрит суглобів кистей, суглобова

функціональна недостатність II ступеня, фіброзувальний альвеоліт, дихальна недостатність (ДН) III ступеня.

2. Дерматополіміозит, ідіопатичний, підгострий перебіг із дифузним ураженням м'язів верхніх і нижніх кінцівок, шкіри (капіляритами, параорбітальним набряком), міокардіодистрофія, СН I, ФК II.

Лікування

Основний засіб лікування – ГК, що призначають залежно від тяжкості ДМ/ПМ. Початкова доза преднізолону – від 1 до 2 мг/кг/добу. Упродовж перших тижнів її призначають за 3 приймання, потім усю дозу одноразово вранці. Відсутність позитивної динаміки впродовж 4 тижнів – підстава для збільшення дози ГК на 25 %. Якщо в цей термін зростає м'язова сила та простежується тенденція до зменшення рівня КФК, починають планове зниження дози ГК, контролюючи м'язову силу й КФК: початкову дозу 60–80 мг/добу знижують на ½ таблетки в 3 дні, дозу 50 мг/добу на ¼ таблетки в 3 дні, 30–40 мг/добу на ¼ у тиждень, 15–20 мг/добу на ¼ у 2 тижні, 15 мг/добу на ¼ у 3 тижні, 10 мг/добу на ¼ у місяць. Підтримувальну дозу (5–10 мг/добу) можна застосовувати впродовж декількох років, потім зменшувати на ¼ таблетки за місяць до відміни. У разі наявності маркерів несприятливого прогнозу преднізолон початковою дозою 1–3 мг/кг/добу або пульс-терапію доцільно відразу комбінувати з *цитостатиками*. Пульс-терапія показана в разі швидкопрогресуючої дисфагії (ризик аспіраційної пневмонії), системних проявів (міокардиту, альвеоліту, непереносимості ГК, резистентності до них). Також її комбінують із ГК для стероїдзберігаючого впливу після досягнення дози преднізолону 30–40 мг/добу. Найбільш ефективний метотрексат, що призначають по 7,5–25 мг/тиждень перорально чи довенно. Його раннє призначення сприяє швидкому переведенню хворих на підтримувальну дозу ГК. У разі непереносимості метотрексату застосовують азатіоприн (2–3 мг/кг/добу, 100–200 мг/добу). Максимальний ефект простежується через 6–9 місяців, особливо в пацієнтів з антисинтезним синдромом. Можливе поєднання азатіоприну з метотрексатом. При резистентному ДМ/ПМ показаний циклоспорин А дозою 2,5–3,5 мг/кг/добу. Циклофосфамід –

препарат вибору в разі розвитку фіброзу інтерстицію легень. Його доза хворим із резистентним міозитом становить у середньому 2 мг/кг/добу.

Мікофенолату мофетил 2–3 г/добу за два приймання ефективний у лікуванні шкірних, неврологічних, ниркових проявів, рефрактерних до циклофосфаміду.

Амінохінолонові засоби (делагіл 0,25 г/добу впродовж принаймні 2 років) ефективно контролюють шкірні прояви ДМ.

НПЗП призначають при суглобовому синдромі за хронічного перебігу ДМ/ПМ: диклофенак – 150 мг/добу; целекоксиб – 200 мг/добу; мелоксикам – 7,5–15 мг/добу тощо.

Біологічна терапія. В останні роки для лікування застосовують інгібітори ФНП- α – препарати, що блокують проліферацію β -лімфоцитів (ритуксимаб).

Плазмаферез показаний лише хворим із важким, резистентним до інших методів лікування ДМ/ПМ у комбінації з ГК і метотрексатом чи іншими цитостатиками.

Імуноглобулін доведено (2 г/кг) 1 раз на місяць – ефективний метод лікування ДМ, резистентного до ГК. Ефект швидкий (упродовж 1–2 місяців), але зберігається недовготривало (1–2 місяці). Є дані про доцільність призначення внутрішньовенного імуноглобуліну низькими дозами (1 г/кг) двічі на місяць упродовж 4–6 місяців пацієнтам із ПМ, резистентним до стандартної терапії ГК і цитостатичними препаратами. Водночас у половини хворих клінічне покращання зберігається впродовж 3 і більше років після завершення лікування. Потенціально показання до в/в глобуліну – тяжка дисфагія.

Мета лікувальної фізкультури при ПМ – попередження розвитку контрактур і деформацій. У гострій фазі хвороби доцільне щоденне виконання пасивних рухів у суглобах у повному обсязі, за необхідності для профілактики деформацій, пов'язаних з укороченням м'язів, призначають іммобілізацію. Пізніше переходять до активних рухів.

Прогноз. Впровадження в клінічну практику ГК істотно збільшило виживаність хворих, що в цілому по групі (за винятком хворих на міозит, що асоціюється зі злоякісними пухлинами) – 90 % через 5 років після встановлення діагнозу. Можливе повне одужання. Маркери несприятливого прогнозу: похилий вік,

важкий міозит із дисфагією в дебюті, вісцеральні ураження (залучення легень, серця, ШКТ), пізнє встановлення діагнозу, неадекватна терапія на початку й у динаміці хвороби, міозит при злоякісних новоутвореннях, антисинтетазний синдром.

Розділ 5 СИСТЕМНІ ВАСКУЛІТИ

Системні васкуліти (СВ) – група захворювань, при яких ішемія й некроз тканин виникають унаслідок запалення кровоносних судин первинного (системних васкулітів) або вторинного (системних уражень сполучної тканини, інфекцій, пухлин) характеру щодо основного захворювання.

Епідеміологія. Системні васкуліти – рідкісні захворювання, їх поширеність становить у середньому 4,3 випадки на 100 тис. населення. Проте останніми роками простежується тенденція до збільшення поширеності цих захворювань. Переважно на СВ хворіють люди середнього віку. У чоловіків, за винятком пацієнтів з артеріїтом Такаюсу й хворобою Хортонна, СВ діагностують частіше. Потрібно зазначити, що хвороби Кавасакі й Бехчета типові для представників певних етнічних груп (жителів Японії, Азії), а в жителів Східної Європи їх діагностують рідко.

Етіологія СВ. Виділяють декілька теорій етіології СВ. Інфекційна теорія зосереджує увагу на ролі вірусів (гепатиту В, С, Коксакі, ВІЛ, цитомегаловірусу, Епштейна – Барр та ін.), бактерій (стрептококків, хламідій, ієрсиній, сальмонел тощо). Також можливий етіологічний фактор – токсична дія певних медикаментів, складників тютюну. Генетичну схильність підтвердили для хвороби Такаюсу (наявність HLA Bw52, Dw12, DR2, DQw1), гігантоклітинного артеріїту (HLA DR4), хвороби Бехчета (HLA B51).

Важливе пояснення ролі антинуклеарних циркулюючих антитіл (АНЦА) в розвитку СВ. АНЦА – група антитіл, що реагують із різними ферментами цитоплазми нейтрофілів, насамперед із протеїназою-3 і мієлопероксидазою, рідше – з лактоферином, катепсином G, лізоцимом, еластазою. Антитіла до протеїнази-3 (класичні цитоплазматичні антитіла – ц-АНЦА) та мієлопероксидази (перинуклеарні антитіла – п-АНЦА) є не лише серологічними маркерами гранулематозу Вегенера, мікроскопичного поліангіїту й синдрому Черджа – Стросса, а й важливими патогенетичними чинниками цих СВ. Патогенетичний потенціал АНЦА при СВ обумовлений, по-перше, їх здатністю

активізувати нейтрофіли й, по-друге, їх антиендотеліальною активністю. Так, під впливом прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-8) чи в процесі апоптозу нейтрофілів на їх поверхні експресуються протеїназа-3 і міслопероксидаза. Зв'язування АНЦА з цими мембранасоційованими ферментами призводить до посилення дегранулювання нейтрофілів і спричиняє так званий респіраторний вибух, що ушкоджує ендотеліоцити. Одночасно активізується хемотаксис та адгезія нейтрофілів до ендотелію внаслідок гіперекспресії молекул адгезії на обох видах клітин, що сприяє проникненню нейтрофілів і лімфоцитів у судинну стінку, прилеглі тканини. Крім того, АНЦА можуть безпосередньо ушкоджувати судинний ендотелій, тому що здатні перехресно реагувати з ендотеліоцитами. Це пов'язано з тим, що протеїназа-3 також експресується на ендотеліальних клітинах, активованих цитокінами. АНЦА-залежні васкуліти (гранулематоз Вегенера, синдром Черджа – Стросса, мікроскопічний поліангіїт) і вузликовий поліартеріїт некротизувальні через схильність до розвитку деструктивних змін у стінці судин.

Патогенез СВ. Патогенез васкулітів ґрунтується на імунних механізмах, зазначених у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Механізми розвитку васкулітів

Механізм	Пояснення
<i>Утворення циркулюючих імунних комплексів у стінці судин</i>	Антигени надходять у стінку, в якій зв'язуються з антитілами, що надійшли з крові. Утворені імунні комплекси активують систему комплементу, залучають поліморфні лейкоцити, що, у свою чергу, виділяють лізосомальні ферменти. Останні ушкоджують судини, збільшують їх проникність (вузликовий поліартеріїт)
<i>Поява антитіл до фосфоліпідів</i>	Вони перехресно реагують із певними структурами ендотеліоцитів, збільшуючи тромбогенний потенціал крові
<i>Продуктування ендотелієм і тромбоцитами прозапальних цитокінів</i>	Останні мають протеолітичні, тромбогенні, вазоспастичні властивості, тому подовжують імунне запалення судинної стінки

Класифікація системних васкулітів залежно від калібру уражених судин (Chapel Hill Consensus Conference, 2015 р.)

1. *Ураження судин великого калібру:*
 - гігантоклітинний артеріїт (хвороба Хортон) та ревматична поліміалгія;
 - неспецифічний артеріїт (хвороба Такаясу).
 2. *Ураження судин середнього калібру:*
 - вузликосий поліартеріїт;
 - хвороба Кавасаки;
 - облітеруючий тромбангіїт (хвороба Вінібертера – Бюргера).
 3. *Ураження судин дрібного калібру:*
 - 1) з відкладанням імунних комплексів:
 - гіперсенситивний васкуліт;
 - васкуліт Шенлейна – Геноха;
 - хвороба Бехчета;
 - есенціальний кріоглобулінемічний васкуліт;
 - захворювання, асоційовані з антитілами до базальної мембрани клубочків (синдром Гудпасчера);
 - 2) без імуноконплексних депозитів, так звані АНЦА-залежні:
 - гранулематоз Вегенера;
 - синдром Черджа – Стресса;
 - мікроскопічний поліангіїт.
 4. *Васкуліти з ураженням судин одного органа:*
 - шкірний лейкоклістичний ангіїт;
 - шкірний артеріїт;
 - первинний васкуліт центральної нервової системи;
 - ізольований аортит.
 5. *Васкуліти, асоційовані із системним захворюванням:*
 - васкуліт при СЧВ;
 - ревматоїдний васкуліт;
 - саркоїдний васкуліт;
 - інші.
- Системні васкуліти уражають різні органи й системи.

Таблиця 5.2 – Характер уражень різних органів і тканин при васкулітах

Орган, система	Характер ураження	Назва васкуліту
Конституціональні синдроми	Лихоманка, міалгії, артралгії, зменшення маси тіла	Усі васкуліти
Ураження шкіри	Сітчасте ліведо, дигітальні інфаркти, виразки, вузлики	Вузликочий поліартеріїт, синдром Черджа – Стросса, гранулематоз Вегенера
	Пурпура, яку можна пропальпувати	Усі васкуліти, за винятком артеріїту Такаюсу й гігантоклітинного артеріїту
Ураження ЛОР-органів	Риніт, синусит, середній отит	Гранулематоз Вегенера, мікроскопічний поліангіїт, синдром Черджа – Стросса
	Алергічний риніт	Синдром Черджа – Стросса
Ураження легень	Інфільтрація, розпад, некротизувальний альвеоліт, легеневі геморагії, плеврит	Гранулематоз Вегенера, мікроскопічний поліангіїт, синдром Черджа – Стросса
	Бронхіальна астма	Синдром Черджа – Стросса
Ураження нирок	Ішемічне ураження	Вузликочий поліартеріїт, артеріїт Такаюсу
	Гломерулонефрит	Мікроскопічний поліангіїт, гранулематоз Вегенера, криоглобулінемічний васкуліт, синдром Черджа – Стросса, пурпура Шенлейна – Геноха
Ураження нервової системи	Множинний мононеврит	Вузликочий поліартеріїт, гранулематоз Вегенера, криоглобулінемічний васкуліт, синдром Черджа – Стросса
Ураження суглобів	Олігоартрит (недеструктивний)	Вузликочий поліартеріїт, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа – Стросса, пурпура Шенлейна – Геноха

Таблиця 5.3 – Методи діагностики системних васкулітів

Дослідження	Мета	
Загальний аналіз крові, визначення печінкових ферментів, креатиніну, клінічний аналіз сечі	Проводять в усіх випадках	
КФК	Визначають у разі підозри на міопатію	
Бактеріальне дослідження крові	Спростування інфекції, сепсису	
Серологічне обстеження	АНФ, РФ	Для спростування системного ревматичного захворювання
	АНЦА	Для підтвердження діагнозу гранулематозу Вегенера, МПА, синдрому Черджа – Стросса
	Кріоглобулінемія	Підтвердження кріоглобулінемічного васкуліту
	Антитіла до фосфоліпідів	Виключення (підтвердження) антифосфоліпідного синдрому
	Антитіла до базальної мембрани капілярів	Виключення синдрому Гудпасчера
Визначення маркерів вірусів	Гепатит В і С, ВІЛ	За наявності підозри на вузликаний поліартеріїт і кріоглобулінемічний васкуліт
	Цитомегаловірус, вірус Епштейна – Барр, парвовірус В19	Гемарагічний васкуліт, вузликаний поліартеріїт
Біопсія тканин	При гранулематозі Вегенера, МПА, вузликовому поліартеріїті, синдромі Черджа – Стросса, кріоглобулінемічному васкуліті, ГКА	
Рентгенографія ОГК	Посилення судинного малюнка, периваскулярна й вогнищева інфільтрації є при всіх СВ	

Для діагностики СВ потрібні клінічний, біохімічний аналізи крові (з визначенням вмісту креатиніну, сечовини, креатинфосфокінази, АсАТ, АлАТ), клінічний аналіз сечі (щоб визначити наявність протеїнурії, особливості сечового осаду), серологічне дослідження (наявність АНЦА, кріоглобулінів, АНА, РФ, маркерів вірусних гепатитів, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна – Барр та ін.), рентгенографія органів грудної клітки, приносних пазух, біопсія уражених тканин, КТ.

Прогноз. СВ – найбільш тяжкі форми хронічної патології людини, їх ускладнення: ниркова недостатність, легеневі кровотечі, інфаркт міокарда, інфаркти шкіри, гангрени кінцівок, неврологічні порушення та хондропатії. Дворічна виживаність нелікованих хворих на СВ не перевищує 10 %, а в результаті застосування глюкокортикостероїдів і циклофосфану досягає 90 %. СВ загострюється в 50 % хворих на гранулематоз Вегенера й лише в 10 % пацієнтів із вузликовим поліартеріїтом. Зазвичай прогноз більш сприятливий при васкулітах дрібних судин.

5.1. Неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу)

Хвороба Такаясу (хвороба відсутності пульсу) – гранулематозне запалення аорти та її основних гілок, що супроводжується ослабленням або зникненням пульсу на верхніх кінцівках.

Епідеміологія. Дебют захворювання припадає на вік 15–25 років. Хворіють переважно жінки, особи азійського походження.

Патогенез. На сьогодні велику увагу приділяють генетичній схильності до цього захворювання. Є дані про зв'язок із HLA-DR4 та антигеном В-клітин.

Патогенез пов'язаний з імунними реакціями уповільненого типу: сенсibiliзовані лімфоцити під час «зустрічі» з тканинним антигеном вивільняють чинник, що пригнічує мігрування макрофагів. Це зумовлює скупчення в просвіті й у стінці артерій моноцитарних клітин із подальшим їх трансформуванням у макрофаги. Вивільняючись, лізосомальні ферменти пошкоджують артеріальну стінку, а макрофаги перетворюються на епітеліоїдні

гігантські клітини, що спричиняють утворення гранульом.

**Клінічна класифікація неспецифічного аортоартеріїту
(Асоціація ревматологів України, 2003 р.)**

1. *Перебіги:*
 - гострий;
 - підгострий;
 - хронічний.
2. *Ступені активності:*
 - мінімальний;
 - помірний;
 - високий.

Клініко-морфологічна характеристика уражень

У дебюті захворювання з'являються неспецифічні симптоми системного запалення: слабкість, схуднення, артралгії, тривала лихоманка неправильного типу, що турбують хворого впродовж кількох місяців чи років. У подальшому проявляються симптоми васкуліту: пальпаторна болючість за ходом судин, біль або слабкість у м'язах передпліч. Із часом розвивається гіпотрофія м'язів плечового пояса. Пальпується слабкий пульс або його відсутність на променевої артерії та істотна різниця між рівнем артеріального тиску на правій і лівій руках (більше ніж 10 мм рт. ст.), слабкий пульс на стегнових артеріях, можливе зниження артеріального тиску. Також значно підвищується АТ на нижніх кінцівках (у нормі АТ на нижніх кінцівках вищий лише на 10–15 мм рт. ст., ніж на верхніх). Аускультативно визначають систолічні судинні шуми в ділянках шиї, спини, живота. Недостатність аортального клапана спричиняє протодіастолічний шум на аорті й у лівому краю грудини.

Запальне ураження хребцевої та сонної артерій обумовлює неврологічну симптоматику: запаморочення, розлади уваги й пам'яті, зниження працездатності, шаткість ходи, знепритомнення.

Патологічне розширення й ущільнення висхідної аорти призводить до недостатності аортального клапана. Хворих турбують кардіалгії. У 50 % пацієнтів розвивається артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, серцева недостатність.

Хворі на неспецифічний аортоартеріїт скаржаться на

артралгії з переважним ураженням суглобів рук.

Судини головного мозку уражені в 2/3 хворих. Синкопальні стани – частий симптом, рідше розвиваються транзиторні ішемічні атаки чи гострі порушення мозкового кровообігу. Хворих турбує дифузний або однобічний головний біль у тім'яній, скроневій чи потиличній ділянках, погіршення пам'яті, уваги, розумової працездатності, сенсорні порушення. Особливістю головного болю є те, що він не пов'язаний із підвищенням артеріального тиску, часто посилюється під час їди.

Ураження зорового аналізатора спричиняє погіршення зору, диплопію, інколи раптову сліпоту на одне око внаслідок гострої оклюзії центральної артерії сітківки й атрофії зорового нерва.

У проекції черевної аорти прослуховуються патологічні шуми, через прогресивне зниження кровообігу виникає біль у ногах під час ходьби, «переміжна кульгавість». При ураженні черевної аорти та її гілок типові нудота, блювання, здуття живота, дифузний абдомінальний біль. Через ураження ниркових артерій може розвиватися артеріальна гіпертензія, помірна протеїнурія в аналізі сечі. У 70 % хворих при ангіопульмонографії виявляють ознаки оклюзії й стенози гілок легеневої артерії, але ЛГ, біль у грудній клітці, кашель, задишка розвиваються лише в 20 % пацієнтів.

Шкірні прояви у хворих на неспецифічний аортоартеріїт, вузлувату еритему, шкірний васкуліт, гангренозну піодермію виявляють рідко.

Для встановлення неспецифічного аортоартеріїту потрібні щонайменше три критерії. Зміни при лабораторному й інструментальному обстеженнях хворих на синдром Такаясу зазначені в таблиці 5.4.1. За даними ангіографії виникає звуження чи оклюзія аорти, її головних гілок або великих артерій у проксимальній частині верхніх або нижніх кінцівок не внаслідок атеросклерозу, фібромускулярної дисплазії чи подібних причин; зміни зазвичай місцеві або сегментарні.

**Діагностичні критерії
(Chapel Hill Consensus Conference, 2015 р.)**

1. Початок хвороби у віці до 40 років.
2. Переміжна кульгавість: слабкість і дискомфорт у м'язах однієї або більше кінцівок під час рухів.
3. Послаблення пульсу на плечових артеріях (одній чи обох).
4. Різниця систолічного артеріального тиску між руками, більша ніж 10 мм рт. ст.
5. Шум над підключичними артеріями або червеною аортою.

Таблиця 5.4.1 – Результати лабораторного інструментального обстеження хворих на артеріїт Такаєсу

Лабораторні зміни	Підвищення ШОЕ, СРБ	
	Анемія, лейкоцитоз	
	Гіпергаммаглобулінемія, підвищений рівень IgG і С3, С4-компонентів комплементу	
	Гіперкоагуляція (патологічний фібриноліз), підвищення активності тромбоцитів	
	HLA-B52, -B39	
Дані інструментальних методів	Рентгенографія, КТ, МРТ	Кальцифікація аорти, потовщення стінок грудного відділу аорти
	Ангіографія, КТ, МРТ, ультрасонографія	Стеноз (оклюзія) артерій: гілок дуги, абдомінальної (атипова коарктація аорти), низхідної аорт. Дифузна дилатація висхідного відділу аорти (з недостатністю аортального клапана), брахіоцефальних артерій, низхідного відділу аорти (комбінація з ділянками стенозу)
	Сцинтиграфія легень, ангіографія, КТ, МРТ	Стеноз легневих артерій
	Коронарографія	Ураження коронарних артерій

Диференціальна діагностика

Диференціальну діагностику проводять з атеросклерозом, на який частіше страждають чоловіки похилого віку. Паралельно в них виявляють гіперліпідемію й інші фактори ризику. Коронарографія дає можливість проводити диференціальну діагностику з ІХС. У хворих на атеросклероз немає ознак запального синдрому.

Для фібромускулярної дисплазії ниркових артерій характерні артеріальна гіпертензія й шум під час аускультування в проекції ниркових артерій, відсутність запального синдрому.

Під час диференціальної діагностики з коарктацією аорти потрібно звертати увагу на різницю АТ на верхніх і нижніх кінцівках (на верхніх АТ значно вищий). Цій патології властива диспропорція між добре розвиненим плечовим і гіпотрофічним тазовим поясами.

Також необхідно проводити диференціальну діагностику з гігантоклітинним артеріїтом. Це захворювання частіше розвивається в осіб похилого віку. Пацієнти скаржаться на болючість шкіри голови, болючість і зменшення пульсації під час пальпування скроневої артерії. Діагноз підтверджує наявність запальних гранульом у біоптаті скроневої артерії.

Приклад формулювання діагнозу: неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу), підгострий перебіг, активність III ступеня. Ураження аорти (недостатність аортального клапана, аневризма грудного відділу аорти, серцева недостатність II А, функціональний клас III), нервової системи з порушенням зору.

Лікування артеріїту Такаясу

Основні препарати для лікування хвороби Такаясу – ГК. У разі гострого перебігу й високої активності призначають преднізолон дозою 1 мг/кг/добу до зникнення клінічних симптомів запалення та нормалізації лабораторних показників; підтримувальна доза – 5–10 мг на добу. Загальна тривалість лікування ГК становить 2–5 років. Якщо впродовж 6 місяців на тлі приймання преднізолону дозою 2,5 мг/добу немає клінічних проявів захворювання, лікування припиняють. Коли неможливо знизити дозу до підтримувальної, преднізолон комбінують із метотрексатом – 20–25 мг/тиждень або азатиоприном

2–3 мг/кг/добу.

При ішемічних розладах для профілактики тромботичних ускладнень призначають прямі антикоагулянти: гепарин дозою 5–10 тис. ОД/мл кожні 6 годин підшкірно або внутрішньовенно, антитромбоцитарні засоби (аспірин 80–100 мг/добу).

Для лікування артеріальної гіпертензії застосовують β -блокатори, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, тiazидні діуретики.

Основні показання до хірургічного лікування – двобічні гемодинамічно значущі стенози, оклюзії сонних артерій, злоякісна артеріальна гіпертензія реноваскулярного генезу або внаслідок звуження просвіту аорти. Реконструктивні операції потрібно проводити у фазу ремісії в спеціалізованих центрах.

Прогноз. Виживаність 10–15 років становить 80–90 %. Найбільш часті причини смерті: гострі порушення мозкового кровообігу (50 %), інфаркт міокарда (25 %) і розрив аневризми аорти.

5.2 Гігантоклітинний артеріїт

Темпоральний артеріїт, синдром Хортона – це гранулематозний артеріїт із гігантськими багатоядерними клітинами, що уражає переважно екстракраніальні гілки сонної артерії з частим ураженням темпоральної артерії.

Епідеміологія. Здебільшого на це захворювання страждають жінки (3 : 1), вік дебюту – 60–75 років.

Патогенез. Невизначений антиген у судинній стінці – причина виникнення гранулематозного запалення в ній за участю лімфоцитів CD4⁺/Th1 і макрофагів. Останні синтезують запальні цитокіни, інтерферон- γ , що стимулює макрофаги й спричиняє утворення в уражених судинах гігантських клітин.

Клінічна класифікація

(Асоціація ревматологів України, 2003 р.)

1. *Перебігу:*

- гострий;
- підгострий;
- хронічний.

2. Ступені активності:

- мінімальний;
- помірний;
- високий.

3. Клініко-морфологічна характеристика уражень:

- органів зору: зниження гостроти зору, випадання полів зору, тромбоз центральної артерії сітківки;
- ЦНС: інсульти й інфаркти мозку;
- периферичної нервової системи: астеновегетативний синдром, психічні розлади;
- черепно-мозкових нервів: глосит, розлади мовлення, порушення смаку й нюху;
- м'язів: синдром РПМ із синдромом переміжної кульгавості;
- шкіри: яскрава гіперемія над ураженими судинами шкіри обличчя, вузлики внаслідок тромбозу дрібних артеріальних судин, некрози шкіри;
- аорти й великих артерій: звуження низхідного відділу аорти, аневризма грудного та черевного відділів, аортит, ураження скроневої артерії, аневризми сонної артерії;
- серця: інфаркт міокарда внаслідок гранулематозного артеріїту коронарних артерій;
- судин ШКТ: абдомінальний синдром.

Клінічні прояви ГКА

Пацієнти скаржаться на втрату апетиту, зменшення маси тіла, субфебрильну температуру, загальну слабкість, підвищене потовиділення. Упродовж прогресування хвороби з'являється сильний нападopodobний біль у тім'яній і скроневої ділянках, що посилюється під час їди, в другій половині дня, вночі. Болять чоло, вуха, потилиця, зуби. Характерний синдром «переміжної кульгавості» жувальних м'язів і язика.

Унаслідок ураження артерій, що кровопостачають око, виникає набряк рогівки, склерит, епісклерит, знижується гострота зору, випадають поля зору, розвивається диплопія, раптова однобічна сліпота.

Ураження внутрішньочерепних артерій спричиняє запаморочення, інсульти й інфаркти мозку, судомний синдром, психічні порушення, депресію.

У дебюті захворювання ураження суглобів проявляється асиметричним оліго- чи моноартритом великих суглобів або ревматоїдоподібним поліартритом.

Можливий розвиток синдрому ревматичної поліміалгії. Припускають, що він може бути проявом субклінічного ГКА. Симптоми ревматичної поліміалгії, що з'являються одночасно з ураженням судин або пізніше, мають 40–60 % хворих на ГКА.

Аортит – наслідок ураження аорти, типові аневризми грудного й черевного відділів аорти, інфаркт міокарда, стеноз та оклюзія периферійних артерій з ішемією тканин кінцівок. При ураженні ниркових артерій розвивається реноваскулярна артеріальна гіпертензія.

Лабораторні дані: збільшення ШОЕ (до 80–100 мм/год), СРБ, інших гострофазових показників, анемія, тромбоцитоз. У 25 % хворих підвищується активність трансаміназ, лужної фосфатази, імуноглобулінів G, комплементу.

Біопсією найбільш ураженої скроневої артерії виявляють запальні гранульоми з багатоядерних гігантських клітин, локалізованих у внутрішніх шарах м'язової оболонки навколо зруйнованої внутрішньої еластичної мембрани. Зокрема, типові багатоядерні гігантські клітини.

Рекомендована ультразвукова доплерографія артерій, МРТ, позитронно-емісійна томографія й комп'ютерна томографічна ангіографія.

Діагностичні критерії ГКА (Chapel Hill Consensus Conference, 2015 р.)

1. Початок захворювання в 50 років: виникнення симптомів чи ознак у 50 років і старше.
2. Новий головний біль: новий початок чи нова локалізація головного болю.
3. Патологія скроневої артерії: пальпаторна болючість скроневої артерії чи зменшення пульсації, не пов'язане з артеріосклерозом артерій ший.
4. ШОЕ, вища за 50 мм/год (визначають методом Вестергрена).
5. Біопсія ураженої артерії. Біоптат артерії свідчить про васкуліт, що характеризується домінуючою мононуклеарно-клітинною інфільтрацією чи гранулематозним запаленням, здебіль-

шого з багатоядерними гігантськими клітинами.

Для встановлення діагнозу ГКА потрібно мати принаймні три критерії.

Диференціальна діагностика

Під час диференціальної діагностики з паранеопластичним синдромом необхідно ретельно провести інструментальні обстеження (УЗД, КТ, МРТ) і лабораторні дослідження (специфічні онкомаркери) для виявлення пухлини.

Симптоми сепсису: виражена інтоксикація, гіпертермія, активне джерело інфекції, лейкоцитоз, тромбоцитопенія. У 50 % хворих діагностують бактеріємію.

Диференціальну діагностику необхідно проводити з іншими васкулітами, зокрема хворобою Такаюсу, від якої частіше страждають жінки до 50 років із симптомами ураження певного відділу аорти або її основних гілок; вузликосим поліартеріїтом, симптоми якого: ураження шкіри, ретикулярна асфіксія, тестикулярний біль, полінейропатія, часто наявність поверхневого антигена гепатиту В, специфічні дані артеріографії й біопсії артерій середнього та дрібного калібрів.

Симптоми поліміозиту: набряклість, тістувата консистенція, болючість під час пальпування уражених м'язів, можливе формування кальцинатів у м'яких тканинах, прилеглих до уражених м'язів. Можливі лабораторні зміни: підвищення КФК у 10 і більше разів, високі титри міозитспецифічних антитіл у крові, анти-Jo-1, анти-Mi-2, анти-SRP, специфічні зміни скелетних м'язів за результатами біопсії.

Приклад формулювання діагнозу: гігантоклітинний артеріїт Хортона, активна фаза, активність III ступеня, з ураженням черепно-мозкових нервів, синдромом переміжної кульгавості.

Для лікування ГКА застосовуються високі дози ГК (преднізолон 60 мг/добу). Дозу ГК починають поступово зменшувати (на 10 % добової дози щотижня) не раніше ніж через 1 місяць після зникнення об'єктивних клінічних і лабораторних ознак запального процесу (нормалізації ШОЕ). Підтримувальна терапія преднізолоном 5–7,5 мг на добу необхідна не менше ніж 2 роки. Враховуючи вік хворих, на цей час обов'язково призначають препарати кальцію й вітамін D₃. У разі гострого

перебігу, швидкого наростання очних симптомів, важких загальних проявів пульс-терапію проводять метилпреднізолоном дозою 1 000 мг/добу в/в крапельно впродовж 3 днів із подальшим переходом на преднізолон дозою 80 мг/добу перорально. Якщо не вдається знизити дозу преднізолону або досягти повної ремісії, для лікування застосовують метотрексат 10–15 мг/тиждень.

Прогноз для життя загалом сприятливий. Загрозливе ускладнення ГКА – втрата зору й формування аневризми грудної аорти.

5.3 Вузликівий поліартеріїт

Вузликівий поліартеріїт (ВП) – запалення судин середнього й дрібного калібрів некротизувального характеру без гломерулонефриту або васкуліту артеріол, капілярів чи венул, при якому до патологічного процесу можуть залучатися будь-які органи, здебільшого шкіра, суглоби, периферичні нерви, кишки й нирки.

Епідеміологія. Частіше хворіють чоловіки віком 30–60 років.

Патогенез. Імунокомплексний механізм – особливо важлива ланка носіїв вірусу гепатиту В. Відкладання в стінці судин імунних комплексів активує систему комплементу та хемотаксис нейтрофілів, що призводить до ушкодження ендотелію, підвищення проникності судинної стінки, мігрування нейтрофілів і лімфоцитів у субендотеліальні шари. За участі клітинних імунних реакцій у стінках судин формуються інфільтрати з макрофагами й CD4-лімфоцитами, що несуть на своїй поверхні HLA-DR – рецептори до інтерлейкіну-2. У частини хворих має значення АНЦА-залежний механізм ушкодження судин.

Класифікація ВП

(Асоціація ревматологів України, 2003 р.)

1. Клінічні варіанти:

- переважне ураження периферичних судин;
- переважне ураження внутрішніх органів;
- ізольоване ураження шкіри й внутрішніх органів.

2. *Перебігу:*

- гострий;
- підгострий;
- хронічний.

3. *Стадії розвитку:*

- початкова;
- розгорнута;
- термінальна.

4. *Ступені активності:*

- мінімальний;
- помірний;
- високий.

Клінічні прояви ВП

Класичні дебютні прояви ВП: гарячка, міалгії, артралгії, шкірний висип і значне схуднення. Прогресивна втрата маси тіла аж до кахексії свідчить про активність хвороби. Гарячка зазвичай постійна й часто прогресує після лікування антибіотиками. Після розвитку вісцеропатій температура тіла може знижуватися.

Міалгії виникають у 50 % хворих і спричинені ішемією на тлі васкуліту. Симптоми: біль у литкових м'язах або дифузні міалгії переважно в нижніх кінцівках. Артралгії зазвичай нестійкі, мігруючі, без деформування суглобів та рентгенологічних змін.

Один із перших клінічних проявів ВП – ураження шкіри: папулопетехіальний висип, сітчасте ліведо, некротизувальні зміни шкіри, некроз фаланг пальців, дрібні болючі підшкірні вузлики – класична, але нечаста ознака хвороби.

Особливість клінічного перебігу ВП розгорнутої стадії – одночасне або послідовне ураження різних органів у найбільш неочікуваному поєднанні з п'ятьма клінічними симптомами: неврологічним, нирковим, абдомінальним, кардіальним, легенеvim.

Ураження периферичної нервової системи – одна з ранніх і частих ознак ВП – проявляється асиметричною полінейропатією. Типові множинні асиметричні мононеврити з ураженням великогомілкових, ліктьових, черепних нервів.

Переважні прояви захворювання з боку ЦНС: інфаркти мозку, геморагічний інсульт, психоз.

Для ураження нирок характерний судинний тип ниркової патології, інколи з інфарктами нирок і формуванням хронічної ниркової недостатності.

У 50 % пацієнтів уражений ШКТ. Ішемія в органах проявляється абдомінальним синдромом (панкреатитом, холециститом, апендицитом, кровотечею), судинними ураженнями печінки з розвитком інфаркту, гематомами, рідше – кістами печінки.

Ураження легень: легеневий васкуліт, інтерстиціальна пневмонія з прогресуючим фіброзом, інфаркт легень, плеврит.

Ураження серцево-судинної системи діагностують у 40–75 % пацієнтів. Унаслідок коронариту у хворих розвиваються стенокардії, інфаркти міокарда (часто атипового характеру або з безбольовим перебігом). Також можуть виникати порушення ритму й провідності.

Орхит, епідидиміт розвиваються внаслідок ураження ендокринних органів; кон'юнктивіт, ірит, увеїт – очей (10 %).

Діагностичні критерії

(Chapel Hill Consensus Conference, 2015 р.):

1) втрата маси тіла, більша ніж 4 кг, після початку захворювання, не пов'язана з дієтою або іншими чинниками;

2) ретикулярна асфіксія (плямисті, сітчасті зміни малюнка шкіри на кінцівках або тулубі);

3) тестикулярний біль або болючість, не пов'язані з інфекцією, травмою чи іншими чинниками;

4) міалгія, слабкість або болючість у ногах (перестають функціонувати плечовий і тазовий пояси);

5) моно- або полінейропатія;

6) діастолічний артеріальний тиск, вищий за 90 мм рт. ст.;

7) підвищення азоту сечовини й креатиніну крові, більше ніж на 1,5 мг/дл, не пов'язане з дегідратацією або обструкцією;

8) вірус гепатиту В (поверхневий антиген гепатиту В або антитіла в сироватці);

9) артеріографічні відхилення (виявлення аневризм або оклюзій вісцеральних артерій, не пов'язаних з артеріосклерозом,

фібромускулярною дисплазією або іншими запальними процесами);

10) біопсія дрібних або середнього калібру артерій, що демонструє їх інфільтрацію гранулоцитами й мононуклеарами.

Для встановлення діагнозу достатньо 3 критеріїв (чутливість – 82,2 %, специфічність – 86,6 %).

Ускладнення:

- крововиливи в мозок, легенева кровотеча;
- розрив коронарної аневризми;
- розрив печінки;
- розрив селезінки;
- розрив нирки;
- перфорація виразки кишки;
- перитоніт.

Наслідки:

- повна ремісія;
- відносна клініко-лабораторна ремісія;
- інвалідність.

Діагностика

Лабораторні дані демонструють збільшення ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз, тромбоцитоз, підвищення вмісту СРБ, α_2 -, γ -глобулінів, фібриногену, зростання активності лужної фосфатази, печінкових ензимів за нормального вмісту білірубину. У 30 % хворих виявляють HBsAg. У разі залучення нирок реєструють помірну протеїнурію, гематурію, підвищення вмісту креатиніну, сечовини.

Інструментальні методи: біопсія клінічно уражених тканин, ангіографія нирок, печінки, мезентеріальних судин. Ангіографічні ознаки ВП: аневризми, оклюзії й стенози артерій дрібного та середнього калібрів.

Диференціальну діагностику насамперед необхідно проводити з іншими захворюваннями сполучної тканини, зокрема із СЧВ, на який хворіють переважно молоді жінки. Провідні симптоми: специфічний висип на обличчі, алопеція, полісерозит, часте ураження нирок із розвитком нефротичного синдрому. Також при СЧВ виявляють панцитопенію, високі титри антинуклеарних антитіл.

За спектром клінічних проявів до ВП подібніший

мікроскопічний поліангіт. При цьому васкуліті діагностують ураження верхніх дихальних шляхів (атрофію слизової оболонки, синусит, некротичний риніт), некротизувальний альвеоліт із кровохарканням і легeneвими кровотечами, швидкопрогресуючий гломерулонефрит без гіпертензії. Лабораторно виявляють наявність АНЦА в крові.

Інфекційному ендокардиту властиві ураження клапанних структур серця із вегетациями, симптоми тромбоемболій внутрішніх органів (нирок, печінки, селезінки). Через емболізацію судин мікроциркуляторного русла виникають характерні шкірні прояви: вузлики Ослера, плями Лукіна – Лібмана. Типова позитивна гемокультура.

Приклад формулювання діагнозу: вузликовий поліартеріт, активна фаза III ступеня, початкова стадія з ураженням ЦНС, шкіри, суглобів, нирок, артеріальною гіпертензією.

Для лікування ВП застосовують комбіновану терапію ГК і цитостатиками. Початкову дозу преднізолону – 1 мг/кг/добу (залежно від тяжкості й форми) – призначають до досягнення клінічного ефекту (2–6 тижнів). Підтримувальна доза становить 5–10 мг/добу. Для хворих, резистентних до стандартної терапії, доцільна пульс-терапія (1 000 мг в/в щоденно впродовж 3 днів).

Циклофосфан застосовують 1–2 мг/кг/добу, за швидкопрогресуючого перебігу – 4 мг/кг/добу 10–14 днів, після чого знижують дозу по 25–50 мг за 1 місяць до підтримувальної (50–75 мг/добу).

Індукційна терапія (4–6 місяців): циклофосфамід 2 мг/кг/добу впродовж 1 місяця, потім можливе зниження дози на 25 мг. Якщо хворому більше ніж 60 років, у поєднанні з преднізолоном 1 мг/кг/добу. Дозу знижують кожного тижня по 10 мг/добу впродовж 6 місяців.

Підтримувальна терапія: азатиоприн дозою 2 мг/кг/добу або циклофосфан 1 мг/кг/добу в поєднанні з преднізолоном 5–10 мг/добу.

Ескалаційна терапія необхідна при активному важкому захворюванні з підвищенням рівня креатиніну до й понад 500 ммоль/л або легeneвими геморагіями. Вона може передбачати 7–10 процедур плазмаферезу або пульс-терапію метилпредні-

золоном 15 мг/кг/добу, дексаметазоном 2 мг/кг упродовж 3 днів. Якщо хворий молодший за 60 років, можна призначати циклофосфамід дозою 2,5 мг/кг/добу.

Найбільш доцільна поєднана терапія ГК із цитостатиками впродовж не менше ніж 24 місяців після ремісії.

Ефективне застосування ритуксимабу дозою 375 мг/м² внутрішньовенними інфузіями впродовж 1, 24, 26 тижнів.

Амінохінолонові препарати (делагіл, плаквеніл) у комбінації з ГК призначають при ізольованому шкірно-суглобовому варіанті. Для лікування артралгій доцільні НПЗП: ревомоксикам (7,5–15 мг/добу), німесулід (200–300 мг/добу), мелоксикам (7,5–15 мг/добу). Також застосовують антиагреганти й антикоагулянти (гепарин – 5 тис. ОД/мл 4 рази на добу підшкірними ін'єкціями або еноксапарин; пентоксифілін – 200–600 мг/добу перорально; дипіридабол – 150–200 мг/добу). Проводять симптоматичне лікування артеріальної гіпертензії, поліневриту, ХНН; еферентну терапію (плазмаферез).

У разі виявлення маркерів реплікації вірусу гепатиту В циклофосфан категорично протипоказаний. Таким хворим призначають комбінацію середніх доз ГК (преднізолону 20–30 мг/добу) із противірусними препаратами (ламівудином 100 мг/добу) і плазмаферез.

Прогноз. П'ятирічна виживаність за своєчасного лікування становить 60–80 %. Прогностично несприятливо, якщо хворий на ВП – носій вірусу гепатиту В, старший за 50 років, має ураження центральної нервової системи, нирок, серця, ШКТ.

5.4 Геморагічний васкуліт

Геморагічний васкуліт (пурпура Шенлейна – Геноха) – системне судинне захворювання з IgA-імуниними комплексами з переважним ураженням судин дрібного калібру, тобто капілярів, венул та артеріол. Зазвичай уражає шкіру, суглоби, ШКТ і нирки. Супроводжується артритами або артралгіями.

Епідеміологія. Хвороба виникає в 5–20 років, уражає обидві статі з однаковою частотою.

Патогенез. Конкретний антиген – пусковий чинник –

невідомий, але патогенез хвороби вивчений детально. Імунні комплекси відіграють важливу роль у розвитку васкуліту Шенлейна – Геноха. Водночас рівень циркулюючих у крові імунних комплексів зазвичай не корелює ні зі ступенем активності, ні з окремими клінічними ознаками. Імунні комплекси при геморагічному васкуліті містять IgA.

Імунні порушення спричиняє збільшення IgA-секретувальних клітин. ЦК-опосередковано активізується комплемент, що призводить до мігрування лейкоцитів і підвищення їх фагоцитарної активності. Нейтрофіли продукують лізосомальні ферменти й активні форми кисню, унаслідок чого ушкоджуються ендотеліоцити, підвищується проникність судинної стінки, утворюються еритроцитарні екстравазати. Геморагічні елементи на шкірі пальпуються через запалення стінки судини із супутнім виходом за її межі формених елементів.

Типові деструктивні або деструктивно-продуктивні мікрovasкуліти з периваскулярною інфільтрацією нейтрофілами, підвищенням судинної проникності, утворенням внутрішньосудинних пристінкових мікротромбозів. Важливу роль у патогенезі пурпури Шенлейна – Геноха відіграє порушення мікроциркуляції. Мікротромбози при цій патології нагадують порушення гемостазу при ДВЗ-синдромі, але на відміну від нього відбувається пристінкове тромбоутворення, характерна вогнищевість ушкодження й пролонгована фаза гіперкоагуляції.

Клінічна класифікація васкуліту Шенлейна – Геноха (Асоціації ревматологів України, 2004 р.)

1. Перебіги:

- блискавичний;
- гострий;
- рефрактерний;
- хронічно-рецидивний.

2. Ступені активності:

- мінімальний;
- помірний;
- високий.

Початок хвороби здебільшого раптовий і гострий. Зазвичай пацієнт може точно згадати день і годину початку

захворювання. Рідше відзначають субклінічні перші прояви хвороби, в такому разі пацієнт випадково виявляє висип на шкірі й інші симптоми. Дебюту хвороби властива тріада: шкірна пурпура, суглобовий та абдомінальний синдроми. У 50 % пацієнтів хвороба починається з ураження шкіри, у 25 % ураженню шкіри передують артралгії й артрити, рідше одночасно з'являються всі три синдроми, іноді перший симптом абдомінальний.

Клініко-морфологічна характеристика уражень

Ураження шкіри виявляють в усіх хворих на геморагічний васкуліт. Характерна пурпура, що пальпується й локалізується на симетричних розгинальних ділянках нижніх кінцівок, вона схильна до рецидивів, а її елементи – до злиття.

Характерний суглобовий синдром розвивається в 2/3 хворих. Зазвичай виникає артрит з ураженням суглобів нижніх кінцівок, артралгії. Відмінність перебігу захворювання в дорослих – переважне ураження суглобів і нирок, у дітей – абдомінальний синдром, лихоманка.

Васкуліт капілярів клубочків (у 10–50 % хворих) призводить до розвитку геморагічного гломерулонефриту з дифузною імуноконплексною й мезенгіальною вогнищевими проліфераціями. Хронічна хвороба нирок призводить до розвитку артеріальної гіпертензії.

Ураження ШКТ при васкуліті Шенлейна – Геноха виникає в 50 % дорослих пацієнтів. Типовий незначний больовий синдром тривалістю – 1–3 доби, рідше – картина «гострого живота», кровотечі, кишкова непрохідність.

Унаслідок ураження судин легень розвивається судинна пневмонія, геморагічний плеврит, набряк трахеї й бронхів.

Ураження нервової системи дуже нечасте й протікає у формі енцефалопатії, менінгеальних симптомів, епілептоподібних нападів, полінейропатії.

Діагностичні критерії васкуліту Шенлейна – Геноха (Chapel Hill Consensus Conference, 2015 р.)

1. Пурпура, що пальпується: помірно підвищені геморагічні ушкодження шкіри, що пальпуються й не пов'язані з тромбоцитопенією.

2. Початок розвитку хвороби до 20 років: у пацієнтів до

20 років чи молодших проявляються перші симптоми.

3. Біль у животі: дифузний абдомінальний біль, що посилюється після їди, або ішемія кишечника з кривавою діареєю.

4. Пристінкові гранулоцити за даними біопсії: гістологічне дослідження виявляє гранулоцити в стінках артеріол чи венул.

Для встановлення діагнозу потрібні щонайменше два критерії.

Діагностика

У крові підвищений вміст IgA. У 30 % дітей підвищені титри АСЛ-О. Про ступінь активності свідчить збільшення ШОЕ, СРБ.

У біопсійному матеріалі виявляють периваскулярну гранулоцитарну інфільтрацію стінок артеріол, венул.

Диференціальна діагностика

Провідна клінічна ознака – геморагічний висип, тому насамперед диференціальну діагностику потрібно проводити із захворюваннями, для яких вона характерна. Пурпуру, що не пальпується, діагностують при тромбоцитопеніях, глюкокортикоїдній васкулопатії, дефіциті вітаміну С. При тромбоцитопенії знижується кількість тромбоцитів у циркулюючій крові, з'являються антитромбоцитарні антитіла, збільшується час кровотечі до довшого ніж 10 хвилин, виявляють гіперплацію мегакаріоцитарного паростка в мієлограмі.

Пурпура, що пальпується, виникає безпосередньо при запаленні судинної стінки. У такому разі диференціальну діагностику васкуліту Шенлейна – Геноха потрібно проводити з васкулітом при інших захворюваннях: ревматоїдному артриті, СЧВ, вузликовому поліартеріїті, гранулематозі Вегенера, інфекційному ендокардиті. Васкуліт Шенлейна – Геноха дуже рідко уражає інші органи й системи (лише абдомінальний синдром), змін кількості клітин крові й антитіл не виявляють.

Суглобовий синдром при васкуліті Шенлейна – Геноха на відміну від ревматоїдного артрити нестійкий, дрібні суглоби зазвичай не уражені.

Якщо геморагічний васкуліт виникає в пацієнтів, старших за 40 років, насамперед необхідно спростувати його паранеопластичне походження.

Приклад формулювання діагнозу: геморагічний васкуліт, хронічний рецидивний перебіг, фаза загострення, активність II ступеня. Шкірно-вісцеральна змішана форма з ураженням: шкіри (пурпурою), суглобів (артритами колінних і гомілковостопних суглобів), порушеннями функції суглобів (переважно колінних та гомілковостопних), кишечника (некротичним виразковим ентеритом), нирок (гломерулонефритом, сечовим синдромом, артеріальною гіпертензією II ступеня, хронічною хворобою нирок II ступеня), хронічною нирковою недостатністю I ступеня.

Лікування васкуліту Шенлейна – Геноха

Обов'язкове дотримання лікарняного режиму. При шкірно-суглобовому синдромі призначають *НПЗП* упродовж 4–6 тижнів: ревомоксикам, німесулід, мелоксикам. Абдомінальний синдром, ураження нирок, легень, нервової системи, тяжкий перебіг шкірного синдрому – показання до застосування ГК (преднізолону 1 мг/кг/добу не менше ніж 2 тижні).

Прямі антикоагулянти (гепарин 5 000–10 000 ОД кожні 6 годин підшкірно 10–14 днів) у поєднанні з антиагрегантами (дипіридамолом 300 мг/добу з подальшим зниженням дози до 50–75 мг/добу декілька місяців, пентоксифіліном 200–300 мг/добу до 6 місяців. Переливання свіжозамороженої плазми (струменево по 300–400 мл кожного дня разом із гепарином 3–4 дні).

Амінохінолонові препарати доцільні в разі хронізації легких форм захворювання, при латентному гломерулонефриті з помірною протеїнурією та гематурією (плаквеніл 0,4 г/добу; делагіл 0,25–0,5 г/добу), шкірно-суглобовому синдромі (сульфасалазин 500–1 000 мг двічі на добу).

При нефротичному або змішаному варіанті гломерулонефриту показані цитостатики в поєднанні з антикоагулянтами, антиагрегантами й преднізолоном дозою 30 мг/добу при нефротичному або змішаному варіанті гломерулонефриту (азатіоприн 1–2 мг/кг, тобто 100–150 мг на добу (підтримувальна доза – 50–75 мг/добу) або циклофосфан 1–2 мг/кг/добу перорально).

У разі ізольованого ураження шкіри й суглобів доцільні *НПЗП* середніми дозами 4–6 тижнів.

Антибіотики призначають за прямими показаннями, а

також у період ремісії для санації хронічних вогнищ інфекції. Варто уникати поліпрагмазії.

Прогноз у цілому сприятливий. П'ятирічна виживаність при васкуліті Шенлейна – Геноха становить майже 100 %. Хвороба нерідко завершується спонтанною ремісією або одужанням через 1–2 тижні. Персистувальна нефропатія – прогностично несприятливий фактор.

5.5 Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера – запалення судин переважно дрібного калібру гранулематозно-некротичного характеру, часто з ураженням верхніх дихальних шляхів, легень і нирок.

Епідеміологія. На гранулематоз Вегенера чоловіки й жінки страждають однаково часто. Середній вік хворих – 40 років.

Патогенез. Інфекційний (бактерії: стрептококи, хламідії, ієрсинії, сальмонели та інші або віруси: гепатиту В, С, Коксакі, ВІЛ, цитомегаловірус, Епштейна – Барр тощо) чи неінфекційний агент (антибіотики, сульфаніламиди, сироватки) спричиняє розвиток алергічної реакції уповільненого типу. У подальшому це призводить до формування некротизувальних гранульом. Важливу роль у патогенезі васкуліту відіграють антитіла до протеїнази-3 (ц-АНЦА), наявні в понад 80 % хворих. Імунокомплексний механізм ураження судин і поява антитіл до базальної мембрани ниркових клубочків хворобі не властиві.

Клінічна класифікація (АРУ, 2004 р.)

1. *Перебігу:*
 - гострий;
 - підгострий;
 - хронічний.
2. *Стадії розвитку:*
 - початкова;
 - розгорнута;
 - термінальна.
3. *Ступені активності:*
 - мінімальний;
 - помірний;

– високий.

Клінічні прояви

Спочатку хвороба уражає верхні дихальні шляхи й легені, потім нирки. Рідше захворювання починається з виразкового стоматиту, ураження очей, вух. У дебюті має такі характерні прояви:

- 1) виразково-некротичні ураження слизової оболонки носа, додаткових пазух, іноді ротової порожнини;
- 2) риніт, пансинусит (закладеність носа й сухість слизової оболонки переходить у стійкий нежить);
- 3) серозно- або гнійно-кров'яні виділення з носа;
- 4) носові кровотечі;
- 5) порушення носового дихання, нюху;
- 6) звуження носових ходів;
- 7) перфорація носової перегородки;
- 8) сидлоподібна деформація носа.

Пізніше відбувається виразково-некротичне ураження слизової оболонки гортані, глотки, трахеї, бронхів. З'являються біль у горлі, осиплість голосу, кашель із виділенням кров'яного мокротиння, кровохаркання. Клінічно це проявляється гнійно-геморагічним ринітом і синуситом (у 70–95 % хворих), виразковим стоматитом, глоситом, хейлітом, некротичним ураженням мигдаликів. Через декілька тижнів або місяців гранулематоз уражає легені й нирки. Виникає інфільтративне ураження легень із розвитком дихальної недостатності (рентгенологічні зміни мають 100 % хворих, а фізикальні – 50 %), можливі інфаркт легені, плеврит, абсцес, емпієма плеври, легеневі кровотечі, бронхообструктивний синдром. Нирки реагують розвитком гломеронефриту з прогресуючою нирковою недостатністю.

Ураження ШКТ проявляється абдомінальним болем, гострим або хронічним панкреатитом, інфарктом печінки й селезінки, виразково-некротичними змінами в кишечнику, кровотечами, грануломою шлунка.

У дебюті й у розгорнутій стадії з'являються поліартралгії, недеформівний поліартрит великих і дрібних суглобів.

У 50 % хворих виявляють поліморфну енантему, бу-

льозний, геморагічний і папульозний висипи, виразково-некротичні зміни шкіри, некротичні вузлики, міопатію з розвитком атрофій. Можливий розвиток синдрому Рейно.

У 10 % хворих розвивається коронарит, що ускладнюється інфарктом міокарда, порушення ритму й провідності, міокардит, перикардит, ендокардит із формуванням вади мітрального або трикуспідального клапана.

Ураження ЛОР-органів – специфічна ознака гранулематозу Вегенера (середній облітеруючий отит із можливою втратою слуху).

Патологія очей також часта в цих хворих: 50 % страждають на однобічний або двобічний екзофтальм, епісклерит, кон'юнктивіт, кератит.

Васкуліт, гранульоми судин, що кровопостачають ЦНС, призводять до розвитку інфаркту мозку, геморагічного інсульту, психозів, епілептичних нападів. У 50 % хворих у розгорнутій стадії виникають множинний неврит, дистальна симетрична полінейропатія.

Діагностичні критерії гранулематозу Вегенера (Chapel Hill Consensus Conference, 2016 р.)

1. Запалення слизової носа або порожнини рота. Виникнення болючих або безболісних виразок на слизовій рота або гнійні чи кров'янисті виділення з носа.

2. Зміни, виявлені на рентгенограмі грудної клітки: вузлики, інфільтрати або порожнини в легенях.

3. Мікроскопія сечового осаду: мікрогематурія (> 5 еритроцитів у полі зору) або скупчення еритроцитів у сечовому осаді.

4. Біопсія: гістологічні зміни, що свідчать про гранулематозне запалення стінки артерій або пери- чи позаваскулярних ділянок (артерії або артеріоли).

Наявність у хворого принаймні двох критеріїв – підстава для встановлення діагнозу гранулематоз Вегенера. У разі відсутності результатів гістологічного дослідження чи їх неінформативності до діагностичних критеріїв додатково вводять кровохаркання.

Лабораторна діагностика

Симптоми: збільшення ШОЕ, нейтрофільний лейко-

цитоз, тромбоцитоз, нормохромна анемія. Зростання рівня СРБ, α_2 -, γ -глобулінів, фібриногену відповідає ступеню активності хвороби. Виявляють специфічний імунологічний маркер – ц-АНЦА. В осіб з ураженням лише дихальних шляхів (обмеженої початкової стадії) та у фазі ремісії ц-АНЦА виявляють рідше й у нижчому титрі, порівнюючи з хворими в генералізованій стадії та в активній фазі хвороби. Підвищення титру ц-АНЦА в період клінічно неактивного гранулематозу Вегенера зазвичай свідчить про ймовірний розвиток рецидиву. У деяких хворих із поширеним активним васкулітом виявляють також п-АНЦА.

Диференціальну діагностику необхідно проводити з іншими васкулітами (мікроскопічним поліангіїтом, синдромом Черджа – Стросса), гранулематозними хворобами (саркоїдозом, туберкульозом, системними мікозами, сифілісом), рецидивним поліхондритом, серединною гранульозою обличчя.

При мікроскопічному поліангіїті на відміну від гранулематозу Вегенера зміни повітроносних шляхів діагностують лише в третини хворих, вони не призводять до деструкції тканин і деформації носа; гранульом у біоптатах немає. При мікроскопічному поліангіїті в більшості хворих виявляють п-АНЦА.

Риніт і синусит, що розвиваються у хворих на синдром Черджа – Стросса, мають алергічне походження, супроводжуються поліпозом носа, бронхіальною астмою, еозинофілією. Виразково-деструктивні процеси у них не розвиваються.

У генералізованій стадії гранулематоз Вегенера потрібно диференціювати із синдромом Гудпасчера, на який частіше хворіють чоловіки. Для останнього характерні легеневі кровотечі й гломерулонефрит із гематуричним синдромом, антитіла до базальної мембрани капілярів легень і нирок.

При рецидивному поліхондриті виникає запалення (набряк, біль, гіперемія) хрящів спинки носа з подальшим їх розм'якшенням і сидлоподібною деформацією носа. Але некротичні гранульоми й запалення судин у слизовій оболонці дихальних шляхів не розвиваються, внутрішні органи гранулематоз уражає дуже рідко, АНЦА не виявляють.

Приклад формулювання діагнозу: гранулематоз Вегенера, хронічний перебіг, активна фаза, активність III ступеня з

ураженням верхніх дихальних шляхів (ринітом, пансинуситом) слизової оболонки порожнини рота (виразково-некротичним стоматитом), легенів (інфільтрацією, порожнинами, дихальною недостатністю II ступеня), нирок (гломерулонефритом, хронічною нирковою недостатністю II ступеня).

Лікування гранулематозу Вегенера

Препарат вибору для лікування цього захворювання – циклофосфан (циклофосфамід), що в гострому періоді призначають дозою 2–3 мг/кг у поєднанні з преднізолоном 1 мг/кг упродовж 4 тижнів. Потім дозу преднізолону знижують на 5 мг кожні 2 тижні. Дозу циклофосфану також знижують (на 25 мг кожні 2–3 місяці) після досягнення повної ремісії, але не раніше ніж через рік.

За швидкопрогресуючого агресивного перебігу циклофосфан призначають дозою 3–5 мг/кг/добу, преднізолон – 2–15 мг/кг/добу. У разі непереносимості циклофосфану застосовують азатіоприн (2–5 мг/кг/добу) або метотрексат. Лефлуномід (40 мг/добу) із преднізолоном (10 мг/добу) доцільний для підтримання ремісії в разі непереносимості азатіоприну або метотрексату. Також для підтримання ремісії застосовують мофетилу мікофенолат (2 г/добу).

Рефрактерний або рецидивний перебіг – показання до призначення ритуксимабу внутрішньовенно дозою 375 мг/м² 1 раз на тиждень упродовж 4 тижнів.

Прогноз. Середня тривалість життя нелікованих хворих на гранулематоз Вегенера становить 5 місяців, а смертність упродовж першого року хвороби – 80 %. Найбільш часті причини смерті – інтеркурентні інфекції, легенева й ниркова недостатності. На тлі стандартної терапії преднізолоном і циклофосфаном у 93 % хворих спостерігають 4-річну ремісію, а в деяких пацієнтів – 10-річну.

5.6 Синдром Черджа – Стросса

Синдром Черджа – Стросса – гранульоматозне запалення дихальних шляхів, для якого характерні наявність бронхіальної астми, алергічного риніту й еозинофілії.

Епідеміологія. Хворіти можуть особи будь-якого віку,

але пік захворюваності – 35–45 років.

Клінічна картина. Особливість клінічної картини – продромальний період, що може тривати 2–3 роки, а інколи 20–30 років. Початок захворювання поступовий або раптовий. Перебіг хвороби поділяють на 3 періоди. У дебюті проявляються ураження верхніх дихальних шляхів: алергічний риніт, поліноз носа, рецидивний риніт. Для другого періоду характерна значна еозинофілія периферійної крові й тканин. У третьому, завершальному, періоді розвивається системний некротизуючий васкуліт із переважним ураженням судин легень, шкіри, серця, периферичних нервів, рідше – нирок.

У 35–60 % пацієнтів виявляють ураження серця: дифузний міокардит, кардіоміопатію, серцеву недостатність. У 50 % хворих зміни помітні на ЕКГ. Інфільтрація міокарда й судин еозинофілами може призводити до розвитку коронариту, гострого коронарного синдрому, смерті (50 % хворих на синдром Черджа – Стресса помирають унаслідок кардіальних причин).

Нирки уражені на зразок гломерулонефриту. У хворих із п-АНЦА розвивається швидкопрогресуючий гломерулонефрит, що ускладнюється нирковою недостатністю.

Діагностичні критерії

(Chapel Hill Consensus Conference, 2016 р.)

1. Астма. Найбільш типовим симптомом, що з'являється на початку хвороби, є бронхоспазм, а з часом розвиваються симптоми тяжкої бронхіальної астми. Вона стійка до бронхолітичної терапії й потребує терапії ГК.

2. Еозинофілія периферійної крові, більша за 10 %. З'являється в 97 % хворих. Виникає еозинофільне ураження різних органів: легень (синдром Лефлера, еозинофільна пневмонія), шлунка, кишківника (еозинофільний гастроентерит).

3. Алергія в анамнезі. Сезонна алергія (алергічний риніт) чи інші алергічні реакції (харчова, контактна), за винятком реакції на лікарські засоби.

4. Моно- чи полінейропатія. Розвиток мононейропатії, множинної мононейропатії або полінейропатії (рукавично-шкарпетковий варіант) унаслідок ураження *vasa nervorum*.

5. Легеневі інфільтрати. Мігруючі чи транзиторні легеневі інфільтрати, виявлені методом рентгенологічного

дослідження в 2/3 хворих, що швидко регресують після терапії ГК.

6. Параназальна синусова патологія. Анамнез гострого чи хронічного параназального синусового болю чи болючості або рентгенографічне затемнення параназальних синусів.

7. Позасудинна еозинофілія. Накопичення еозинофілів у позасудинних ділянках (за даними біопсії, включаючи артерії, артеріоли чи венули).

Для встановлення діагнозу синдром Черджа – Стросса потрібні принаймні 4 критерії.

Виділяють АНЦА-позитивний та АНЦА-негативний варіанти синдрому Черджа – Стросса.

Лабораторні дані

Еозинофілія крові, неспецифічні запальні зміни, у 50–70 % хворих наявні п-АНЦА, що реагують із мієлопероксидозою. У 10 % пацієнтів виявляють ц-АНЦА.

Приклад формулювання діагнозу: синдром Черджа – Стросса, активна фаза, активність II ступеня, риніт, бронхіальна астма, персистувальна, середнього ступеня тяжкості. ДН II ступеня.

Лікування синдрому Черджа – Стросса

Призначають 40–60 мг преднізолону залежно від тяжкості захворювання тривало з поступовим зниженням дози й відміною не раніше, ніж через 1 рік. Монотерапія ГК доцільна за АНЦА-негативного варіанту.

У разі АНЦА-позитивного варіанту синдрому Черджа – Стросса зі швидкопрогресуючим ураженням органів застосовують комбінацію ГК із цитостатиками. Циклофосфамід призначають перорально 1–2 мг/кг/добу (максимально 200 мг/добу) або у формі пульс-терапії 15 мг/кг/добу. Перші 3 курси пульс-терапії проводять з інтервалом 2 тижні, потім через 3 тижні. Після досягнення ремісії дозу циклофосфаміду поступово знижують на 1,5 мг/кг/добу. Після призначення циклофосфаміду необхідно контролювати рівень лейкоцитів у периферійній крові, що повинен бути не меншим ніж $3\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$, а також нейтрофілів – $1\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$.

У разі швидкопрогресуючого тяжкого перебігу з порушенням функції життєвоважливих органів застосовують

ескалаційну терапію, що передбачає 7–10 процедур плазмаферезу або пульс-терапію метилпреднізолоном дозою 15 мг/кг/добу, дексаметазоном дозою 2 мг/кг упродовж 3 днів. Якщо хворий молодший за 60 років, призначають циклофосфамід дозою 2,5 мг/кг/добу.

Для підтримувальної терапії застосовують ГК з азатиоприном (1,5–2 мг/кг/добу або циклофосфамід 1 мг/кг/добу).

У разі рефрактерного перебігу АНЦА-асоційованого варіанта призначають ГК разом із ритуксимабом або в комбінації з мофетилом мекофенолатом чи ГК із лефлуномідом або ГК у комбінації з інфліксимабом.

Плазмаферез проводять лише хворим із швидкопрогресуючим перебігом.

5.7 Мікроскопічний поліангіт (мікроскопічний поліартеріт, МПА)

МПА (мікроскопічний поліангіт) – це некротизувальний негранулематозний васкуліт переважно дрібних судин (капілярів, венул, артеріол) із мінімальними імунними відкладеннями чи без них, що проявляється некротизувальним гломерулонефритом, рідше легенеvim капіляритом.

Епідеміологія. Вік хворих під час дебюту захворювання – 30–50 років. Чоловіки й жінки хворіють з однаковою частотою.

Патогенез. МПА – АНЦА-асоційований васкуліт.

Клінічні прояви. Вираженій клінічній картині нерідко передують лихоманка, слабкість, зниження маси тіла, біль і запальні явища в суглобах та м'язах. У дебюті захворювання виявляють зворотне ураження верхніх дихальних шляхів – виразково-некротичний риніт. Також типовий симптом (у 80 %) на початку захворювання – ураження шкіри: геморагічний висип, крапкові крововиливи на шкірі з некротичними елементами, утворенням виразок, некрозів шкіри й прилеглих тканин.

Ураження легень діагностують більше ніж у половини хворих. Часті клінічні ознаки легеневого ушкодження: кашель, біль у грудній клітці, інколи типове кровохаркання з розвитком

фульмінантної легеневої кровотечі. У більшості хворих швидко наростає дихальна недостатність за рестриктивним типом.

Ураження нирок розвивається в 100 % хворих. Проявляється сечовим синдромом: протеїнурією й гематурією у 80 % пацієнтів, нефротичним синдромом у 20 %. Особливість – розвиток швидкопрогресуючого гломерулонефриту й гострої ниркової недостатності. Артеріальної гіпертензії здебільшого немає. Інколи м'яка артеріальна гіпертензія з'являється в половини хворих у середньому через рік після появи перших ознак нефропатії.

Частий розвиток неерозивних артритів великих суглобів, міалгій.

Унаслідок ураження нервової системи розвивається полінейропатія, очей – кератокон'юктивіт, епісклерит. Серця МПА не уражає.

Характерна ознака перебігу МПА – часті рецидиви з поступовим залученням у патологічний процес органів, незалучених у дебюті захворювання.

Діагностичні критерії

(Chapel Hill Consensus Conference, 2016 р.)

1. Лихоманка, схуднення, нездужання.
2. Артрит, міалгія.
3. Легеневі інфільтрати, часто з фатальною кровотечею.
4. Швидкопрогресуючий гломерулонефрит.
5. Шкірні прояви (некротизуючий васкуліт дрібних судин).
6. Моно- або полінейропатія.
7. Серологічні дослідження: п-АНЦА, антимієлопероксидаза.

Діагностика

У крові простежуються неспецифічні запальні зміни, гематурія, протеїнурія, підвищений вміст креатиніну. Основний лабораторний маркер – АНЦА обох типів (п-АНЦА, ц-АНЦА з частотою 60–80 %), особливо п-АНЦА.

Морфологічні зміни свідчать про ураження дрібних судин (артеріол, капілярів, венул).

Рентгенологічно виявляють інфільтрати в легенях, часто

з реакцією плеври.

Диференціальну діагностику проводять із гранулематозом Вегенера, синдромами Гудпасчера й Черджа – Стресса, васкулітом і нефритом, пурпурою Шенлейна – Геноха, кріоглобулінемією, індукованою інфекцією.



Рисунок 5.7 – Алгоритм ведення хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти (British Society of Rheumatology, 2016 р.)

При синдромі Гудпасчера (на відміну від МПА) АНЦА немає. Обов'язкова наявність антитіл до капілярів нирок і легень.

Пурпура Шенлейна – Геноха також протікає з ураженням шкіри, суглобів, нирок, абдомінальним синдромом, але легеневі кровотечі не характерні. АНЦА немає.

Приклад формулювання діагнозу: МПА, підгострий перебіг, активність II ступеня з ураженням легень (легеневими інфільтратами, ексудативним плевритом, ДН II ступеня), нирок (гломерулонефритом, артеріальною гіпертензією), суглобів (поліартралгією), нервової системи (полінейропатією).

Лікування мікроскопічного поліангіту ґрунтується на призначенні циклофосфану в поєднанні з ГК у загальноприйнятних дозах (пульс-терапією або перорально).

Індукційна терапія: метилпреднізолон 7,5 мг/кг 1 раз на добу з подальшим переходом на оральні ГК дозою 1 мг/кг/добу. Циклофосфамід 1 г/добу.

Ефективний ритуксимаб 375 мг/м² в/в інфузіями на 1, 2, 4, 26 тижнях.

Підтримувальна терапія: азатиоприн 10 мг/кг/д у поєднанні з метотрексатом 7,5–25 мг/тиждень.

Плазмаферез, введення імуноглобуліну проводять у разі швидкого прогресування ураження нирок, легеневої кровотечі.

Прогноз. П'ятирічна виживаність хворих на МПА становить 65 %. Переважні причини смерті: легеневі кровотечі, ниркова недостатність та інфекційні ускладнення.

5.8 Облітеруючий тромбангіт (Хвороба Бюргера)

Облітеруючий тромбангіт – це хронічне запальне захворювання артерій дрібного й середнього калібрів, а також вен із переважним залученням дистальних відділів судин верхніх і нижніх кінцівок, рідко церебральних та вісцеральних судин із подальшим розповсюдженням патологічного процесу на проксимальні зони судинного русла.

Епідеміологія. Частіше хворіють чоловіки (10 : 1) віком 18–50 років.

Етіологія хвороби невідома, але простежується чітка

асоціація з палінням, також імовірна генетична схильність. У пацієнтів із цією патологією часто виявляють антигени гістосумісності HLA-A9 і HLA-B5.

Клінічна класифікація облітеруючого тромбангіту (Асоціація ревматологів України, 2003 р.)

1. Стадії розвитку:

- початкова;
- розгорнута;
- термінальна.

2. Ступені активності:

- мінімальний;
- помірний;
- високий.

3. Клінічні варіанти:

- периферійний;
- нутрощевий;
- змішаний.

Клініко-морфологічна характеристика уражень

Перші прояви хвороби: мерзлякуватість, симптом пере-міжної кульгавості – наслідок ішемії нижніх кінцівок. Можливе аналогічне ураження рук, двох і більше кінцівок. Наявні стійкий ціаноз дистальних фаланг, набряки пальців, виразки й некрози. У 30–50 % пацієнтів розвивається поверхневий тромбофлебіт, у 10 % – феномен Рейно. Ураження починається з дистальних відділів кінцівок. Наслідками ураження коронарних артерій можуть бути стенокардія, інфаркт міокарда. Через ураження ЦНС у хворих розвиваються повторні порушення мозкового кровообігу, ішемічний неврит зорового нерва, крововиливи на очному дні. Інфаркти нирок виникають унаслідок тромбозу ниркових артерій. Їх симптоми: різкий біль, гематурія, артеріальна гіпертензія.

Унаслідок ураження мезентеріальних артерій виникають абдомінальний синдром, кишкова непрохідність, кровотеча, виразки, некроз кишок. Ураження суглобів можуть проявлятися артралгіями, транзиторними моноартритами великих суглобів.

Діагностичні критерії

(Chapel Hill Consensus Conference, 2015 р.)

Великі критерії: ішемія нижніх кінцівок у молоді, яка

палить, дорослих без гіперліпідемії чи цукрового діабету без певного системного захворювання сполучної тканини, патології крові чи емболічних ускладнень в анамнезі.

Малі критерії:

- 1) рецидивний чи мігруючий тромбофлебіт;
- 2) феномен Рейно.

Особливості ОТА:

а) виникнення хвороби в чоловіків 20–35 років, які палять;

б) ураження судин (артерій середнього й дрібного калібрів) нижніх кінцівок;

в) виявлення під час морфологічного дослідження нейтрофільної й моноцитарної інфільтрації стінок судин, тромбів, проліферації ендотелію та фібробластів судинної стінки;

г) поширення запалення зі стінок артерій на прилеглі вени й нервові стовбури;

г) розвиток гангрені кінцівок, що часто потребує ампутації;

д) після відмови від паління можливе припинення розвитку хвороби;

е) ішемія верхніх кінцівок.

Діагностика облітеруючого тромбангіту

Лабораторні дані: збільшення ШОЕ, лейкоцитоз, підвищення СРБ, фібриногену, агрегації тромбоцитів, антигени до HLA-A9, HLA-B5, HLA-DR4.

Інструментальна діагностика:

1) *ультразвукова доплерографія судин:* нерівномірне потовщення й ущільнення судинної стінки, звуження або оклюзія дистальних артерій кінцівок;

2) *ангіографія судин кінцівок:* множинні ділянки двобічного звуження просвіту артерій чи їх повна оклюзія, нерівність внутрішньої поверхні судин. Ознак атеросклерозу або емболії немає.

Диференціальну діагностику проводять з атеросклеротичним ураженням судин нижніх кінцівок, антифосфоліпідним синдромом, вібраційною хворобою, ВП.

Атеросклероз починається в старшому віці, симптоми ішемії прогресують дуже повільно, наявні прояви атеросклеро-

тичного ураження інших судин, ангіографія виявляє асиметричне й дифузне ураження. Для антифосфоліпідного синдрому характерні емболічні епізоди, антивовчаковий антикоагулянт, високі титри антифосфоліпідних антитіл у крові.

Приклад формулювання діагнозу: облітеруючий тромбангіїт Бюргера, розгорнута стадія, активність II ступеня з ураженням серця (ІХС. Стабільна стенокардія напруги 3-го ФК, СН I ступеня), артерій кінцівок, синдром Рейно.

Лікування облітеруючого тромбангіїту

Обов'язковий елемент лікування – повна відмова від активного й пасивного паління.

Прямі антикоагулянти: гепарин дозою 20 000 ОД на добу підшкірно (10 днів), потім низькомолекулярні гепарини. Непрямі антикоагулянти: синкумар, фенілін або варфарин дозами, що дають можливість контролювати МНВ у межах 2,0–3,0. Тривало (на 6 місяців і довше) призначають антиагреганти: дипіридамо́л 150 мг на добу; пентоксифілін 300–600 мг; НПЗП. Вазодилататори (ксантинолу нікотинат) застосовують при гострих порушеннях тканинного кровообігу в/м 2 мл п'ятнадцятивідсоткового розчину 1–3 рази на добу з поступовим збільшенням дози до 4–6 мл п'ятнадцятивідсоткового розчину 2–3 рази на добу. Також ефективні антагоністи кальцієвих каналів. Можна призначати препарати простагландину Е – артеріодилататори й ангіопротективні засоби (алпростадил в/в краплинно по 40 мкг 1–2 рази на добу впродовж 3–4 тижнів).

У разі швидкопрогресуючої вісцеральної патології й лабораторних ознак активності до вищезазначеної терапії додають преднізолон 15–30 мг на добу в комбінації з азатіоприном 100–200 мг/добу. У дуже тяжких випадках застосовують пульс-терапію (1 000 мг метилпреднізолону з 1 000 мг циклофосфану в 1-й день, на 2-й і 3-й дні лише метилпреднізолон 1 000 мг).

Прогноз на відміну від атеросклерозу загалом сприятливий. Смертність від облітеруючого тромбангіїту, порівнюючи із загальнопопуляційною, – 3,8 % на рік. Без адекватного лікування впродовж перших 3 років у 70 % хворих виникає гангрена пальців, що потребує ампутації. Продовження паління

істотно збільшує ризик рецидивів хвороби.

5.9 Лейкоцитокластичний ангіт шкіри

Лейкоцитокластичний ангіт шкіри – це імунно-комплексний васкуліт судин шкіри дрібного калібру з переважною локалізацією уражень у дистальних відділах.

Діагностичні критерії

(Chapel Hill Consensus Conference, 2015 р.)

1. Пацієнт старший за 16 років.
2. Медикаменти на початку захворювання. Застосування медикаментів на початку захворювання – можлива причина загострення.
3. Пурпура, що пальпується. На одній чи більше ділянках шкіри пурпурний висип, вищий за рівень шкіри, що не білішає при натискуванні й не пов'язаний із тромбоцитопенією.
4. Макулопапульозний висип. Плоскі або вищі за рівень шкіри утворення різних розмірів на одній чи більше ділянках шкіри.
5. Біопсія, зокрема артеріол і вени. Гістологічні зміни: гранулоцити периваскулярної чи позаваскулярної локалізації.

Інші ознаки захворювання: попереднє інфекційне захворювання, артралгії й міалгії. Ураження нирок (гломеруло-нефрит) і нервової системи не розвиваються.

Лікування гіперсенситивного (гіперчутливого) артеріїту передбачає усунення причини алергічної реакції (обов'язкову відміну медикаменту тощо). У разі тяжкого й затяжного перебігу призначають ГК.

Розділ 6 РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ревматоїдний артрит (РА) – автоімунна хвороба з невідомою етіологією, для якої характерні симетричний ерозивний артрит (синовії) та різні позасуглобові (системні) прояви.

Епідеміологія. На РА хворіють 0,5–25 % дорослого населення планети. РА може виникати в дитинстві (ювенільний РА), але найбільш часто його діагностують у 40–50 років. Серед осіб, молодших за 35 років, поширеність РА – 0,38 %, а серед старших за 55 – 1,4 %. Жінки хворіють частіше за чоловіків – 2–3 : 1. Висока частота розвитку РА в родичів першого ступеня споріднення (3,5 %), особливо жінок (5,1 %).

Етіологія РА залишається невідомою. Вивчають роль екзогенних інфекційних (вірусу Епштейна – Барр, парвовірусу В19, ретровірусів, антигенів і стресових білків бактерій) та неінфекційних (куріння, вугільного пилу, певних компонентів мінеральних масел, різних хімічних сполук, лікарських речовин), а також ендогенних (цитрулінових білків і пептидів) факторів. Екзогенні фактори РА впливають на тлі генетичної схильності.

У групі ризику розвитку РА носії антигенів HLA-DR4 і HLA-DR1 головного комплексу гістосумісності класу II, що містить більше ніж 22 алелі. Найбільш тісно з РА асоційовані два алелі: DRB1*0401 та DRB1*0404, носіями яких є 50–61 і 27–37 % пацієнтів із РА відповідно. Амінокислотну послідовність цих алелей називають «загальним епітопом» (shared epitops – SE). SE свідчить про тяжкість перебігу РА. Так, носійство одного або двох алелей DR4 удвічі перевищує ризик формування ерозій суглобів. Носійство SE 0401, 0404 або 0408 збільшує ймовірність позасуглобових проявів РА (васкуліту, ураження легень, синдрому Фелті).

SE при РА пов'язаний із наявністю ревматоїдного фактора (РФ) та антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП). Утворення цитруліну – наслідок дезамінування амінокислоти аргініну, регульованої ферментами сімейства пептидиларгініндезамінази. Поява нейтральної амінокислоти цитруліну призводить до зміни структури й збільшення

імуногенності модифікованих білків, зростання їх афінності до DR4 та здатності активувати Т-лімфоцити. Цитрулювання білків – універсальний процес, асоційований із запаленням і впливом факторів зовнішнього середовища, насамперед куріння. Артритогенними цитрульованими білками можуть бути фібриноген, віментин, фібронектин, α -енолаза, антигени та ядерні білки вірусу Епштейна – Барр, аутоепітопи антиген-зв'язувальних ділянок рецепторів Т- і В-лімфоцитів. Поєднання носійства загальних епітопів із палінням, зловживанням кофеїном, прийманням контрацептивів істотно збільшує ризик розвитку РА, значного за наявності РФ та, особливо, АЦЦП.

Досліджують роль генів, що кодують синтез білків і регулюють активування Т-лейкоцитів під час розвитку РА.

Патогенез. Розвиток РА спричиняють різні чинники, що активують імунну систему генетично схильної людини. Мішень системного аутоімунного запалення при РА – синовіальна оболонка суглобів.

Важлива морфологічна ознака РА – формування ектопованого вогнища синовіальної оболонки її ворсинчастого розростання (гіперплазії). Збільшення цієї структури (пануса) призводить до руйнування суглобового хряща й субхондральної кістки. Водночас у суглобовому хрящі утворюються ерозії, тріщини, щілини; в суглобових порожнинах збільшується кількість в'язкої синовіальної рідини. Діагностують потовщення, склероз і фіброзні нашарування суглобової капсули. Повна облітерація суглобової порожнини спричиняє розвиток фіброзного анкілозу. Унаслідок проліферації остеїдної тканини розвиваються остефіти й кісткові анкілози.

Гістологічно в синовіальній оболонці збільшена кількість синовіоцитів, потовщення інтими, інфільтрування імунними запальними клітинами (макрофагами, Т- і В-лімфоцитами, плазматичними й дендритними клітинами), утворення фолікулів із запальних клітин, розростання грануляційної тканини, склероз, ліпоматоз колагенового та еластичного шарів синовіальної оболонки. Підвищується проникність стінок судин мікроциркуляторного русла, що спричиняє вихід фібринозного ексудату й утворення вогнищ фібриноду в синовіальній пластинці й фібриноподібних на-

шарувань на поверхні синовіальної оболонки. На ранній стадії захворювання починається неоангіогенез. У глибоких шарах синовіальної оболонки інколи виявляють ревматоїдні вузлики – невеликі ділянки фібриноїдного некрозу, оточені макрофагами й лімфоцитами. У 80 % пацієнтів діагностують гіперплазію та гіпертрофію синовіоцитів із характерним палісадоподібним розміщенням. Імуноморфологічно в осередках фібриноїду й фібриноподібних нашаруваннях виявляють фібрин, імуноглобуліни (G, A, M) і C3-фракцію комплементу.

Розвиток РА пов'язаний із Т-клітинною імунною відповіддю, для якої характерне гіперпродукування прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни (ІЛ): ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-12, ІЛ-17, ІЛ-18, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), γ -інтерферон.

Т-лімфоцити, що беруть участь у розвитку РА, належать до субпопуляції CD4+ хелперних клітин, що стимулюють синтезу автоантитіл В-клітинами. У синовіальній тканині при РА також накопичуються CD8+ і CD28 Т-клітини – активні автореактивні природні клітини-кілери. Збільшення їх кількості призводить до ерозій суглобів. При РА пригнічуються супресорні механізми (субпопуляцією Т-лімфоцитів CD25+) зі збільшенням продукування ІЛ-15 та ІЛ-17, що підтримують автоімунні процеси.

В-клітини беруть участь в активуванні CD4+-лімфоцитів, виконуючи функцію специфічних антигенпрезентувальних клітин. В-лімфоцити, що синтезують РФ, взаємодіють з імунними комплексами й продукують широкий спектр автоантигенів і костимуляторних молекул, необхідних для активування Т-клітин.

У розвитку синовіїту при РА беруть участь опасисті клітини, активовані за участю компонентів комплементу, аутоантитіл, цитокінів. Опасисті клітини синтезують пізні медіатори запалення: гістамін, ФНП- α , триптазу, хімазу та ін. Ці клітини стимулюють хондроцити, синовіальні фібробласти й макрофаги. Вони, у свою чергу, синтезують запальні медіатори, що спричиняють набряк і деструкцію тканини суглоба.

Під впливом прозапальних цитокінів покривні синовіоцити набувають так званого трансформувального фенотипу

(характерного для пухлинних клітин). Хоча на відміну від пухлинних синовіальні клітини не метастазують, вони здатні інвазивувати тканини хряща й стимулювати активацію та диференціацію остеокластів, що спричиняють резорбцію кісткової тканини. Синовіальні клітини й макрофаги синтезують матриксні металопротеїнази, що відіграють важливу роль у деструкції хрящової та кісткової тканини. Водночас процеси деструкції кістки істотно переважають над процесами репарації.

Фактори запалення й деструкції – продукти активування комплементу, утворення яких пов'язане з РФ, імунними комплексами, АЦЦП, а також неімунні медіатори: оксид азоту, нейропептиди, метаболіти арахідонової кислоти, фактори згортання й фібринолізу.

Отже, патогенез РА складний і багатofакторний, а його ланки потребують подальшого вивчення та уточнення.

Класифікація

1. Основні діагнози:

- серопозитивний РА;
- серонегативний РА;
- особливі клінічні форми РА:
 - а) синдром Фелті;
 - б) хвороба Стілла в дорослих;
 - в) імовірний РА.

2. Клінічні стадії за тривалістю хвороби (ACR, 2008 р.):

- дуже ранній (до 3 місяців);
- ранній (до 6 місяців);
- середньої тривалості (6–24 місяці);
- тривалий (більше ніж 24 місяці).

3. Ступені активності хвороби:

- 0 – ремісія (DAS28 < 2,6);
- I – низький (DAS28 = 2,6–3,2);
- II – середній (DAS28 = 3,3–5,1);
- III – високий (DAS28 > 5,1).

4. Системні й екстраартикулярні ознаки РА:

1) неспецифічні: втома, схуднення, лихоманка, анемія (за хронічного перебігу);

2) екстраартикулярні:

- шкіра: підшкірні вузлики в 25 % хворих;

– серце: ураження перикарда часте, але рідко клінічно виражене;

– легені: ураження плеври зазвичай клінічно не виражене.

Інколи в легенях можуть з'являтися вузлики, що можуть розпадатися, кальцифікуватися, бути джерелом запалення;

– судини: васкуліти дрібних судин – можлива причина інфарктів, виразково-некротичних васкулітів, ліведо-ангіїтів, піодермій, гангрени;

– очі: сухі кератокон'юнктивіти, склерити, епісклерити, васкуліти сітківки;

– нервова система: тунельні синдроми, поліневропатії.

Мононеврити частіше пов'язані з васкулітами;

– селезінка, елементи крові: у хворих на тяжкий РА (синдром Фелті) інколи діагностують спленоменгалію й нейтропенію. Часто такі пацієнти РФ-позитивні.

5. Інструментальна характеристика. За наявністю або відсутністю ерозій (згідно з даними рентгенографії, МРТ, УЗД):

– нерозивний;

– ерозивний.

Рентгенологічні стадії (за Штейнброчером):

I стадія: невеликий навколосуглобовий остеопороз. Поодинокі гроноподібні просвітлення кісткової тканини. Незначне звуження суглобових щілин в окремих суглобах;

II стадія: помірний (виражений) навколосуглобовий остеопороз. Множинні гроноподібні просвітлення кісткової тканини. Звуження суглобових щілин. Поодинокі (1–4) ерозії суглобових поверхонь. Незначні деформації кісток;

III стадія: помірний (виражений) навколосуглобовий остеопороз. Множинні гроноподібні просвітлення кісткової тканини. Звуження суглобових щілин. Множинні (5 і більше) ерозії суглобових поверхонь. Множинні виражені деформації кісток. Підвищення й вивихи суглобів;

IV стадія: помірний (виражений) навколосуглобовий (поширений) остеопороз. Множинні гроноподібні просвітлення кісткової тканини. Звуження суглобових щілин. Множинні ерозії кісток і суглобових поверхонь. Множинні виражені деформації кісток. Поодинокі (множинні) кісткові анкілози. Субхондральний остеосклероз. Остеофіти на краях суглобових поверхонь.

6. *Додаткова імунологічна характеристика:*

- з АЦЦП (+);
- без АЦЦП (-).

7. *Функціональні класи:*

I – повністю збережені можливості самообслуговування, непрофесійної та професійної діяльності;

II – збережені можливості самообслуговування, обмежені можливості непрофесійної діяльності, обмежена здатність займатися професійною діяльністю;

III – збережені можливості самообслуговування, обмежені непрофесійна й професійна діяльності;

IV – обмежені можливості самообслуговування, непрофесійної та професійною діяльності.

Ускладнення:

- вторинний системний амілоїдоз;
- вторинний артроз;
- остеопороз (системний);
- остеонекроз;
- тунельні синдроми: карпального каналу, стискання ліктьового, великогомілкового нервів);
- підвивих в атланта-аксіальному суглобі, зокрема з мієлопатією, нестабільністю шийного відділу хребта;
- атеросклероз.

Категорії суглобів у критеріях RA (ACR/EULAR, 2010 р.)

Суглоби виключення: дистальні міжфалангові, перший п'ясно-фаланговий суглоб великого пальця кисті, перший п'ясно-зап'ястковий і перший плеснофаланговий суглоби, проксимальний міжфаланговий суглоб мізинця.

Великі суглоби: плечові, ліктьові, кульшові, колінні, гомілковостопні.

Малі суглоби: п'ясно-фалангові, зап'ястні, проксимальні міжфалангові, 2–5-й плеснофалангові, міжфаланговий великого пальця.

Інші суглоби, що може уражати RA: скронево-нижньощелепний, акроміально-ключичний, груднино-ключичний та ін.

При RA функціональний статус пацієнта визначають за допомогою опитування «Анкети оцінювання здоров'я» (HAQ)

і «Функціонального індексу хвороби» (FDI), а стан – візуально-аналогової шкали (ВАШ).

Клінічні прояви

Основний клінічний прояв РА – суглобовий синдром. Зміни конфігурації суглоба при РА: припухлості, дефігурації, деформації. Припухлість – це рівномірне збільшення об'єму суглобів, згладжування їх контурів, спричинене випотом у порожнину суглоба та набряком периартикулярних тканин. Дефігурація – це нерівномірне збільшення форми суглоба після поєднання ексудації та проліферативних явищ. Деформація – це істотне порушення форми суглоба внаслідок кісткових змін (підвивихів, контрактур, анкілозів).

Розвитку артриту від декількох тижнів до декількох місяців можуть передувати зниження апетиту, схуднення, артралгії, субфебрилітет, підвищені стомлюваність, пітливість, ШОЕ, помірна анемія, лімфаденопатія.

Варіанти початку (дебюту) РА:

- симетричний поліартрит із поступовим наростанням болю та скутості переважно в дрібних суглобах кистей;
- гострий поліартрит із переважним залученням суглобів кистей і стоп, вираженою ранковою скутістю;
- моно- або олігоартрит колінних чи плечових суглобів із подальшим швидким залученням дрібних суглобів кистей і стоп;
- гострий моноартрит великих суглобів;
- гострий оліго- або поліартрит із системними проявами: лихоманкою, лімфаденопатією, гепатоспленомегалією, що нагадує хворобу Стілла в дорослих;
- рецидивний бурсит та теносиновіїт променево-зап'ясткових суглобів;
- гострий поліартрит в осіб похилого віку з множинним ураженням дрібних і великих суглобів, вираженими болями, дифузним набряком, обмеженням рухливості суглобів;
- генералізована міалгія, скутість, двобічний синдром зап'ястного каналу, схуднення. Зазвичай діагностують у літніх пацієнтів. Симптоми РА проявляються пізніше.

За прогресуванням деструкції суглобів та позасуглобових проявів виділяють такі **перебіги РА**:

а) *швидкопрогресуючий*: висока активність захворювання, швидкий розвиток деструкції суглобів, важкі позасуглобові ураження;

б) *прогресуючий*: наростає деструкція суглобів, залучаються нові суглоби, розвиваються позасуглобові ураження;

в) *інтермітуючий*: періодична повна або часткова ремісія (спонтанна чи індукована лікуванням), змінювана загостренням із залученням до процесу раніше не уражених суглобів;

г) *тривала спонтанна клінічна ремісія*.

Залучення в патологічний процес суглобів – основний симптом клінічної картини РА. У початковому періоді 30 % хворих скаржаться на артралгії, що посилюються під час рухів; у 60 % пацієнтів симетричний артрит дрібних суглобів кистей і стоп. Характерна ознака синовіального запалення – ранкова скутість у суглобах, тривалість якої зазвичай залежить від інтенсивності хвороби й становить не менше ніж 1 годину. Біль і скутість найбільш сильні в ранкові години та поступово зменшуються до вечора.

Спочатку при РА зазвичай залучаються другі й треті п'ясно-фалангові, проксимальні міжфалангові суглоби та суглоби зап'ястя (рідше плюсне-фалангові), потім колінні, ліктьові, гомілковостопні.

Спершу з'являються біль і набряклість суглоба, спричинені запаленням та потовщенням синовіальної оболонки й м'яких тканин суглоба, накопиченням надлишкової кількості синовіальної рідини. Рухи обмежені через больові відчуття. Пацієнт утримує суглоб у стані згинання, щоб зменшити натяг суглобової капсули.

Пальці набувають веретеноподібного вигляду внаслідок запалення проксимальних та інтактності дистальних міжфалангових суглобів. Пізніше розвивається фіксована деформація суглоба, спричинена його фіброзним або кістковим анкілозом чи контрактурами м'яких тканин. Артрит суглобів зап'ястя призводить до деструкції дрібних кісток із подальшим формуванням єдиного кісткового блоку з їх анкілозуванням із зап'ястно-п'ясними суглобами. Розвиток підвивихів і контрактур під час прогресування РА спричиняє формування характерних деформацій суглобів кистей: ульнарної девіації (відхилення пальців у

сторону ліктьової кістки – «плавника моржа»), згинальних контрактур у п'ясно-фалангових суглобах під час перерозгинання в проксимальних і згинання в дистальних міжфалангових суглобах («шиї лебедя»), згинальних контрактур у п'ясно-фалангових та проксимальних міжфалангових суглобах під час перерозгинання в дистальних міжфалангових суглобах. Рання ознака РА – атрофія міжкісткових м'язів. У разі тривалого перебігу захворювання й залучення інших суглобів виникає гіпота атрофія м'язів інших локалізацій.

Артрит променево-ліктьового суглоба проявляється болем під час пронації й супінації. Ураження ліктьового суглоба здебільшого виникає за тривалого перебігу РА, призводить до обмеження згинання та розгинання з подальшим формуванням контрактури в положенні напівзгинання й напівпронації. Водночас нерідко затискається ліктьовий нерв і парестезує ділянка його іннервації.

Для ураження плечового суглоба характерний не лише синовіт, а й залучення до патологічного процесу дистальної третини ключиці, синовіальних сумок і м'язів плечового пояса, шиї й грудної клітки. У разі накопичення випоту в плечовому суглобі припухлі та болючі як передня поверхня, так і пахлова впадина.

У третини пацієнтів хвороба уражає суглоби стоп у ранньому періоді захворювання. Процес частіше локалізується в плюсне-фалангових суглобах 2–4-го пальців і проявляється болем під час ходьби, підстрибування або стояння на пальцях. Поступово деформується стопа з опусканням переднього склепіння, формуванням вальгусної деформації великого пальця й молотоподібних деформацій інших пальців із підвивихами в плюсне-фалангових суглобах.

РА часто уражає колінні суглоби. Випіт у суглобі діагностують балотуванням надколінка під час пальпування суглоба в напрямку з передньо-латерального відділу до медіальної сторони. Згинання колінного суглоба підвищує внутрішньо-суглобовий тиск, що може призводити до випинання заднього завороту суглобової сумки в підколінну ямку й формування кісти Бейкера.

Кульшові суглоби зазвичай пізно залучаються в патологічний процес. Виникає біль, що іррадіює в пахову або нижній відділ сідничної ділянки. Стегно стає фіксованим у положенні незначного згинання, обмежується його внутрішня ротація.

Нерідко при РА уражений скронево-нижньощелепний суглоб, що обмежує відкриття рота й ускладнює харчування.

Ураження суглобів нечасте та типове для пізніх стадій РА. Переважає залучення шийного відділу внаслідок артриту атланта-аксіального суглоба. Водночас біль виникає під час повертання голови. Залучення дуговідросткових суглобів шийного відділу хребта проявляється болем і скутістю та може призводити до зміщення й здавлення спинного мозку.

У 80 % хворих РА уражає скелетні м'язи, найбільш типова їх атрофія, пов'язана з активністю й тяжкістю суглобового синдрому. Поєднання атрофії тильних міжкісткових м'язів, м'язів тенара й гіпотенара з припухлістю п'янофалангових, проксимальних міжфалангових суглобів і суглобів зап'ястя створює картину типової ревматоїдної кисті.

Позасуглобові прояви РА (васкуліт, полісерозити, нейропатії, ураження очей, серця, легенів і нирок) вважають прогностично несприятливими.

За тривалого перебігу РА уражає шкіру, проявляється її зтоншенням і сухістю, підшкірними крововиливами (екхімозами), дрібновогнищевими некрозами м'яких тканин під нігтьовими пластинками або в нігтьовому ложі (внаслідок артеріїту) з розвитком гангрені дистальної фаланги. Порушується трофіка нігтів, вони стають тонкими, ламкими, поздовжньо смугастими.

Ревматоїдні вузлики, специфічні для РА, діагностують у 20–25 % хворих. Це щільні округлі сполучнотканинні утворення діаметром від декількох міліметрів до 1,5–2 см, безболісні, рухливі, інколи спаяні з апоневрозом або кісткою й нерухомі. Ревматоїдні вузлики можуть бути поодинокими або множинними, симетричними чи несиметричними. Здебільшого вони локалізуються підшкірно або періостально на розгинальній поверхні передпліч, іноді на потилиці, в міокарді, клапанному апараті серця, легенях, центральній нервовій системі. Ревматоїдні вузлики зазвичай з'являються в активній фазі

захворювання, у фазі ремісії зникають або значно зменшуються. Іноді розвивається ревматоїдний нодульоз – поєднання багатьох ревматоїдних вузликів із вираженим синовітом, субхондральними кістами дрібних суглобів кистей і стоп, високим титром РФ у крові.

Лімфаденопатію діагностують у 18–20 % пацієнтів переважно в активну фазу й за важкого перебігу РА, а також при синдромах Фелті та Стілла в дорослих. Часто поєднується зі збільшенням селезінки. Також збільшуються шийні, підщелепні, пахові, ліктьові, пахові лімфовузли. Вони щільні, безболісні, рухливі.

Ураження шлунково-кишкового тракту виявляють у близько 61 % хворих. Воно проявляється порушенням кислотоутворювальної функції шлунка (на ранніх стадіях хвороби підвищенням, а в подальшому зниженням шлункової секреції), що призводить до зниження апетиту, відчуття важкості в епігастрії, метеоризму, нальоту на язиці. У деяких хворих виникають ерозії в ділянці дна шлунка (порушення трофіки слизової оболонки внаслідок васкуліту). Часто виявляють *Helicobacter pylori* внаслідок пригнічення секреції гастропротектора P_gE2 і сприятливих умов для розвитку цієї інфекції. Можливі хронічний ентерит, коліт, що проявляються болями в животі, метеоризмом, порушеннями травлення. У 11 % хворих діагностують амілоїдоз слизової оболонки прямої кишки. Рідко в разі тяжкого перебігу РА й васкуліту розвивається абдомінальний синдром, що проявляється періодичними нападами тупого або гострого болю в животі, нудотою, блюванням, метеоризмом, напругою черевної стінки.

Ураження (збільшення) печінки діагностують у 25 % хворих переважно за тяжкого перебігу РА, зміну функціональних проб печінки – у 60–86 %. Значне й постійне збільшення печінки – симптом синдрому Фелті, хвороби Стілла, амілоїдозу печінки.

Ураження легень і плеври проявляється сухим або ексудативним плевритом, дифузним інтерстиціальним фіброзом або фіброзуючим альвеолітом, пневмонітом, облітеруючим бронхіолітом. Найчастіше діагностують фібринозний або ексудативний плеврит, при якому низький вміст в ексудаті глюкози, високі рівні ЛДГ, КФК, β-глюкуронідази й РФ. Діагноз

фіброзувальний альвеоліт установлюють на основі рентгенологічних змін (симетричного посилення й дрібнопористої перебудови легеневого малюнка, периваскулярного та інтерстиціального набряків, зменшення прозорості легеневого фону), дифузної крепітації, ціанозу, задишки. Для пневмоніту характерні кашель, задишка, субфебрильна температура тіла, поширена крепітація, хрипи. Іноді рентгенологічно в периферійних відділах легень виявляють ревматоїдні вузлики. Вони можуть розпадатися з утворенням бронхоплевральних норниць.

Особливості ураження легень при РА: швидка позитивна динаміка клінічних і рентгенологічних даних у результаті лікування ГК та неефективність антибіотикотерапії.

Ураження серця при РА: перикардит, міокардит, ендокардит, коронарний артеріїт, гранулематозний аортит.

Найчастіше при РА виникає адгезивний перикардит, у разі високого ступеня активності процесу – ексудативний. Випіт при РА стерильний, із низьким вмістом глюкози й високим рівнем γ -глобуліну та РФ. Перикардит частіше розвивається в чоловіків. Ревматоїдний перикардит проявляється болями в лівій половині грудної клітки (при фібринозному перикардиті; внаслідок накопичення рідини в порожнині перикарда болі зменшуються або навіть зникають), шумом тертя перикарда (характерним для фібринозного перикардиту), збільшенням розмірів серця (при випітному перикардиті).

Симптоми міокардиту: задишка, монотонний біль у ділянці серця, тахікардія, різні порушення ритму й провідності, глухість тонів серця, систолічний шум на верхівці серця, недостатність кровообігу, неспецифічні зміни ЕКГ (зниження інтервалу ST, амплітуди зубця T, порушення атріовентрикулярної провідності). Особливості ревматоїдного міокардиту: торпідний перебіг, позитивна динаміка впродовж зменшення активності РА.

Ендокардит може призвести до формування вад серця. Найчастіше розвивається недостатність мітрального клапана, рідше – аортального, винятково рідко – аортальний стеноз.

Аортиту властиві дифузне розширення й ущільнення аорти (виявлені здебільшого ехокардіографічно, рідше – перкуторно), систолічний шум над аортою (на ФКГ він

ромбовидної форми).

Артеріт коронарних судин проявляється стенокардією з ішемічними змінами ЕКГ і розвитком інфаркту міокарда.

Ураження нирок (гломерулонефрит або амілоїдоз) – найбільш тяжкий вісцеральний прояв РА. Зазвичай ревматоїдний гломерулонефрит розвивається внаслідок високої активності процесу. Проявляється здебільшого ізольованим сечовим синдромом (протеїнурією, мікрогематурією), зникає в результаті лікування загострення РА. Рідше діагностують дифузний гломерулонефрит зі стійкою протеїнурією, мікрогематурією, підвищенням артеріального тиску, набряками, порушенням функції нирок. Інколи гломерулонефрит трансформується в нефросклероз.

Амілоїдоз нирок виникає внаслідок тривалого перебігу РА (довшого ніж 7–10 років) і високої активності процесу. Основні прояви: стійка протеїнурія (1–3 г/добу), циліндрурія, набряки, артеріальна гіпертензія, поступове порушення концентраційної (ізогіпостенурія в пробі за Зимницьким) та азотовидільної функцій нирок. Із розвитком хронічної ниркової недостатності з'являється анемія. При амілоїдозі нирок розвивається нефротичний синдром.

Полісерозит – ураження серозних оболонок (плеври, перикарда). Може протікати приховано. Його виявляють ретроспективно на рентгенограмі як плевральні й плеврокардіальні спайки. Розгорнута клінічна картина поєднує симптоми плевриту й перикардиту.

Ревматоїдний васкуліт – причина ревматоїдних вісцеропатій, що проявляються ураженням внутрішніх органів, шкірними симптомами (поліморфним чи геморагічним висипом, екхімозами, сітчастим ліведо, виразками на гомілках), носовими й матковими кровотечами або абдомінальним синдромом (болем у животі, перитонеальними явищами, іноді мезентеріальним тромбозом, інфарктом кишечника), дигітальним артеріїтом. Виражені прояви ревматоїдного васкуліту насамперед розвиваються у хворих із високими титрами РФ у крові.

Клінічні варіанти уражень нервової системи:

1) периферична ішемічна нейропатія, спричинена ураженням *vasa nervorum*. Проявляється парестезіями, зниженням тактильної, температурної, больової чутливостей, порушеннями рухів, слабкістю в дистальних відділах кінцівок;

2) поліневрит унаслідок ішемії нервових стовбурів після васкуліту періневральної тканини. Проявляється сильними болями в кінцівках, порушенням чутливості й рухової здатності, різкою атрофією м'язів, загальною слабкістю;

3) компресійна нейропатія, спричинена здавленням периферичних нервів у зап'ястному, ліктьовому, передпліччовому каналах. Проявляється симптоматикою ураження відповідних нервів;

4) функціональні порушення вегетативної нервової системи: терморегулювання, потовиділення, діурезу;

5) енцефалопатія внаслідок церебрального васкуліту. Проявляється сильним головним болем, запамороченнями, можливе порушення мозкового кровообігу.

Ураження очей діагностують рідко. Це склерит (сильні болі, гіперемія, іктеричність склер) та епісклерит (помірні болі, сегментарна гіперемія переднього відділу ока). Можливі розвиток у склері ревматоїдних вузликів та ураження судин сітківки. У разі поєднання із синдромом Шегрена розвивається сухий кератокон'юнктивіт.

Вторинний амілоїдоз внутрішніх органів – наслідок високої активності й тривалого перебігу РА. Амілоїд відкладається в нирках, міокарді, шлунково-кишковому тракті. Виявлення відкладень амілоїду в біоптатах слизової оболонки прямої кишки та ясен підтверджує наявність амілоїдозу.

Діагностика РА **Лабораторні дані**

Клінічний аналіз крові: при загостреннях РА часто діагностують нормоцитарну нормохромну анемію внаслідок пригнічення еритропоезу; вміст заліза в кістковому мозку підвищений. Ступінь проявів анемії й тромбоцитозу зазвичай відповідає тяжкості захворювання.

Вміст лейкоцитів при РА переважно в межах норми, хоча іноді виникає незначний лейкоцитоз або лейкопенія без

розгорнутої клінічної картини синдрому Фелті. У деяких хворих із важкими позасуглобовими проявами РА діагностують еозинofilію.

Під час загострення РА майже завжди підвищується ШОЕ.

Біохімічний аналіз крові: під час загострення РА в сироватці підвищуються рівні церулоплазміну, С-реактивного білка й інших білків гострої фази запалення.

Зміни синовіальної рідини при РА свідчать про запалення, хоча вони й неспецифічні. Синовіальна рідина при РА зазвичай каламутна, зі зниженою в'язкістю, концентрація білка підвищена, вміст глюкози нормальний або незначно знижений. Кількість лейкоцитів, серед яких переважають нейтрофіли, – від 5 мкл^{-1} до $50\,000 \text{ мкл}^{-1}$. Підвищення кількості лейкоцитів у синовіальній рідині до більшої ніж $2\,000 \text{ мкл}^{-1}$ із часткою нейтрофілів, більшою за 75 %, характерне для різних форм артриту, тому не має діагностичного значення.

Гемолітична активність комплементу й рівень компонентів С3 і С4 у синовіальній рідині при РА різко знижені. Це свідчить про активацію комплементу дією імунних комплексів, утворених у синовіальній рідині.

Автоантитіла

Стандартний імунологічний маркер РА – РФ – автоантитіла IgM, IgA та IgG класів, що реагують із Fc-фрагментом IgG. РФ – чутливий, але недостатньо специфічний показник, тому що може бути в сироватці при інших ревматичних захворюваннях, хронічних інфекціях, хворобах легенів, злоякісних новоутвореннях, первинному біліарному цирозі й у літньому віці. Реакцію Ваалера – Роуза вважають позитивною, якщо титр вищий за 1 : 32, а латекс-тест – за 1 : 40. У обох реакціях визначають РФ, що належить до класу IgM. IgM РФ у сироватці крові – діагностичним критерій РА.

Для РА з важким ураженням внутрішніх органів характерні різні антитіла в сироватці крові. У 8–27 % хворих виявляють LE-феномен, у третини – антирибосомальні антитіла, антитіла до двоспиральної ДНК. Високоспецифічний маркер РА – АЦЦП переважно з класу IgG. Вони взаємодіють із синтетичними пептидами, що містять цитрулін – атипову рідкісну амінокислоту філагрину (білка епідермісу, що зв'язує між собою кератинові

філаменти). Специфічність АЦЦП при РА – близько 95 % на відміну від таких тестів, як РФ, СРБ і ШОЕ, неспецифічних для діагностики РА. АЦЦП виявляють у пацієнтів на ранніх стадіях захворювання, іноді за багато років до появи перших симптомів.

Інструментальна діагностика

Рентгенографія суглобів необхідна для підтвердження діагнозу, установлення стадії й оцінювання прогресування деструкції суглобів при РА. Зокрема важливі рентгенограми кистей і дистальних відділів стоп.

Рентгенографія органів грудної клітки показана всім хворим для виявлення ревматоїдного ураження органів дихання й супутніх уражень легенів (наприклад, туберкульозу, ХОЗЛ та ін.).

Комп'ютерна томографія легень доцільна в разі клінічної підозри на: пов'язане з РА дифузне (інтерстиціальне) чи вузликоне (ревматоїдні вузлики) ураження легень; захворювання органів грудної клітки – можливу причину ураження суглобів під час диференціальної діагностики РА (саркоїдоз, злоякісні новоутворення та ін.); супутню патологію, що може вплинути на вибір терапії або є небажаною реакцією на лікування (туберкульоз, метотрексатний пневмоніт та ін.).

Сцинтиграфія суглобів із технецієм (радіоактивною речовиною, накопичуваною в запалених суглобах) – дуже чутливий метод і дає можливість ставити діагноз на ранніх стадіях хвороби.

Біопсія синовіальної оболонки суглоба – мікроскопічне дослідження шматочка тканини з патологічного вогнища. Її проводять рідко, насамперед для диференціальної діагностики з іншими захворюваннями (пухлиною, туберкульозом). Зміни біоптату синовіальної оболонки, характерні для запального процесу: гіпертрофія (збільшення) ворсинок, що продукують синовіальну рідину; проліферація (розростання) синовіальної тканини; відкладання запального білка (фібрину) на синовіальній оболонці.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) – більш чутливий метод виявлення синовііту в дебюті РА, ніж стандартна рентгенографія суглобів. МРТ-симптоми артриту неспецифічні. Подібні МРТ-зміни можуть бути при інших запальних захворюваннях суглобів і в клінічно здорових суглобах. Зміни,

виявлені за допомогою МРТ (синовіїт, теносиновіїт, набряк кісткового мозку й ерозії кісткової тканини), дають можливість прогнозувати прогресування деструкції суглобів. Проведення МРТ кистей показане хворим на ранній стадії РА.

Таблиця 6.1 – Діагностичні критерії РА

Класифікаційний критерій	Бали
<i>Залучення суглобів</i>	(0–5)
1 великий суглоб	0
2–10 великих суглобів	1
1–3 дрібні суглоби (з/без залучення великих суглобів)	2
4–10 дрібних суглобів (з/без залучення великих суглобів)	3
> 10 суглобів (мінімум 1 дрібний суглоб)	5
<i>Серологія</i>	(0–3)
Негативний РФ і негативні АЦЦП	0
Слабкопозитивні РФ чи слабкопозитивні АЦЦП	2
Різкопозитивні РФ чи різкопозитивні АЦЦП	3
<i>Тривалість симптомів</i>	(0–1)
< 6 тижнів	0
≥ 6 тижнів	1
<i>Реагенти гострої фази</i>	(0–1)
Нормальний СРБ та ШОЕ	0
Підвищений СРБ або ШОЕ	1

Примітка 1. Критерії застосовують для діагностики пацієнтів із синовіїтом (припуханням) хоча б одного суглоба, що неможливо пояснити іншими хворобами, наприклад СЧВ, подагрою або псоріазом.

Примітка 2. Слабкопозитивний тест – триразове й менше перевищення нормального рівня. Високوپозитивний тест – понад триразове та більше перевищення норми

Якщо пацієнт згідно з таблицею набирає 6 і більше балів з 10, діагноз РА вважають підтвердженим.

Два основні різновиди ультразвукового дослідження суглобів – УЗД суглобів кистей та УЗД великих суглобів. Під час УЗД суглобів оцінюють: потовщення синовіальної оболонки, наявність випоту в суглобі, порушення контуру суглобової поверхні (відповідність ерозії), зміни в навколосуглобових тканинах; під час доплерівського дослідження – локалізацію, поширеність та інтенсивність сигналу, що свідчить про

вираженість проліферативного запалення. УЗД кисті має діагностичне й прогностичне значення при ранньому РА, а також дає можливість оцінити глибину ремісії на тлі протиревматичної терапії. На сьогодні недостатньо даних, щоб вважати УЗД більш точним методом, ніж клінічне дослідження суглобів.

Диференціальна діагностика

РА потрібно диференціювати з ураженнями суглобів при остеоартрозі, реактивному артриті та інших серонегативних спондилоартропатіях, артритах при дифузних захворюваннях сполучної тканини й системних васкулітах, паранеопластичному синдромі, ревматичній поліміалгії, ГРЛ.

Таблиця 6.2 – Клініко-лабораторна характеристика ревматоїдного артриту, реактивних артритів та остеоартрозу

Ознака	Ревматоїдний артрит	Реактивний артрит	Остеоартроз
1	2	3	4
Вік	Середній	Молодий	Старший
Болі в суглобах	Інтенсивні	Інтенсивні	Помірні
Ранкова скутість	Виражена	Помірна	Немає
Симетричність ураження	Виражена	Немає	Не виражена
Ознаки запалення суглобів	Постійно виражені	Виражені в гострій фазі	Не виражені
Суглоби, що переважно уражає	Дрібні суглоби	Великі суглоби нижніх кінцівок	Великі/дрібні суглоби
Перебіг хвороби	Прогресуючий	Часто купірується в перші місяці	Повільно прогресуючий
Атрофія м'язів	Виражена, прогресуюча	Маловиражена	Маловиражена
Кон'юнктивіт	Немає	Часто при хворобі Рейтера	Немає
Зв'язок з інфекцією	Не виражений	Завжди	Немає

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4
Рентгенографія суглобів	Білясуглобовий остеопороз, звуження суглобової щілини, узури, анкілози	Білясуглобовий остеопороз, лише за хронічного перебігу звуження суглобової щілини	Звуження суглобової щілини, екзостози
Сакроілеїт	Немає	Здебільшого однобічний	Немає
ШОЕ	Значно підвищена	Підвищена	У нормі
Ревматоїдний фактор	Виявляють при серопозитивному РА	Немає	Немає
Антиген HLA B27	Немає	Позитивний у 70–90 % пацієнтів	Немає

Основний клінічний симптом при *хворобі Бехтерева* на відміну від РА – двобічний сакроілеїт, переважно симетричний. Серед периферичних суглобів частіше симетрично уражені гомілковостопні й колінні. Можуть розвиватися ахілобурсити та іридоцикліти. На момент звернення хворого нерідко турбує лише периферичний артрит, проте опитуванням вдається встановити наявність у минулому рецидивних попереково-крижових або грудних «радикулітів», а оглядом – обмеження рухів у поперековому відділі хребта, випрямлення поперекового лордозу чи позитивні симптоми сакроілеїту. Більше ніж у 90 % хворих виявляють HLA-B27, а РФ та АЦЦП немає.

Псоріатичний артрит. Для цього захворювання, як і для РА, характерний стійкий суглобовий синдром. Водночас із п'ясно-фаланговими та проксимальними міжфаланговими псоріаз уражає дистальні суглоби пальців («осьовий» тип ураження). Також виражені суглобові деформації, характерні зміни шкіри, рентгенологічно діагностують остеоліз кісток.

Подагричний артрит виникає переважно в чоловіків 40–50 років. Ураження суглобів несиметричні, клінічні прояви артрити (частіше 1-х пальців стоп) зберігаються від 3 днів до 2 тижнів, водночас можуть зникати самостійно. Симптом гострого нападу подагри – високоінтенсивні суглобові болі. Характерний прояв ураження суглобів при подагрі – дефекти кісткової тканини в епіфізах пальців стоп за типом «пробійника», виявлені рентгенологічно. Діагноз підтверджують високим вмістом сечової кислоти в сироватці крові (більшим ніж 0,42 ммоль/л у чоловіків, понад 0,36 ммоль/л у жінок); тофусами й кристалами сечової кислоти в синовіальній рідині та біоптаті синовіальної оболонки суглобів.

Симптоми синдрому Фелті: зниження маси тіла, генералізована лімфаденопатія, спленомегалія й лейкопенія, пігментація шкіри обличчя та кінцівок, розвиток виразкового ураження шкіри гомілок. У 90 % хворих виявляють РФ у високих титрах, ерозивні зміни кісток на рентгенограмах, часто антинуклеарні антитіла (АНА) й LE-клітини. Ступінь збільшення селезінки варіює від помірного до різко вираженого. З'являється лейкопенія, насамперед унаслідок зменшення кількості нейтрофілів у периферійній крові, що може швидко прогресувати аж до розвитку агранулоцитозу (менше ніж 500 клітин у 1 мкл). Водночас інших значних змін мієлограма не виявляє. При синдромі Фелті часто виникають інфекційні ускладнення, при яких не збільшується кількість лейкоцитів у периферійній крові. Можливий розвиток тромбоцитопенії та гемолітичної анемії різних ступенів.

При хворобі Стілла в пацієнта артралгія, болі в горлі, лімфаденопатія й/або спленомегалія, ураження печінки, лихоманка 39° С та вища впродовж одного тижня або довше, зміни шкіри: макулярний чи макулопапульозний дрібний незливний рожевий висип, що зазвичай виникає на тлі лихоманки. В аналізі крові виражений лейкоцитоз, переважно гранулоцитарний; підвищення трансаміназ і/або лактатдегідрогенази, РФ та антинуклеарних антитіл немає.

РА потрібно диференціювати із СЧВ та системною склеродермією, тому що артрити кистей при цих захворюваннях подібні за клінічними проявами. Про СЧВ свідчить молодий вік,

висока лихоманка (39–40 °С), ураження шкіри (симптом «метеликів»), розвиток полісерозиту, часте залучення нирок уже в початковому періоді хвороби (люпус-нефрит), гематологічні порушення (лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія), діагностичні титри на LE-клітини, антинуклеарні антитіла та антитіла до ДНК. Відмінна риса СЧВ – відсутність узурації суглобів на рентгенограмах навіть у разі тривалого перебігу артриту. При системній склеродермії звертають увагу не на артрит, а на судинні ураження кистей (синдром Рейно), щільний набряк шкіри – причину обмеження рухливості, згинальної контрактури пальців.

На гранулематоз із поліангітом хворіють переважно чоловіки (до 70 %) середнього віку. Один із перших симптомів захворювання – артралгії або артрит. Уражені здебільшого обидва гомілковостопні або колінні суглоби, іноді діагностують мігруючий артрит. Інші симптоми: лихоманка, швидке схуднення, болі в литкових м'язах. Діагностують ураження шкіри (пурпуру, вузлики, ліведо, ішемічні некрози), абдомінальний синдром, асиметричні неврити кінцівок, ураження нирок з артеріальною гіпертензією. В аналізах крові виявляють загально-запальні зміни, поверхневий антиген вірусу гепатиту В (до 30 % хворих), підвищення рівня лужної фосфатази й антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (у 20 %), частіше перинуклеарні.

Артрити при паранеопластичному синдромі виникають у відповідь на пухлинні антигени. Лихоманка, схуднення, особливо в літніх пацієнтів, повинні спонукати до наполегливого пошуку пухлини.

Ревматична поліміалгія також може уражати суглоби кистей, але її діагностичні критерії: домінування больового синдрому в плечовому поясі й шії, що поєднується зі значною слабкістю м'язів проксимальних відділів кінцівок і лихоманкою.

При ГРЛ нечасто, але можливі не «леткі» артралгії, а стійкий суглобовий синдром. Проте дані анамнезу й стрептококова інфекція в поєднанні з іншими критеріями підтверджують діагноз ГРЛ.

Приклади формулювання діагнозу

1. Ревматоїдний артрит, поліартрит, серопозитивний, активна фаза, активність III ступеня, ерозивний, II рентгенологічна

стадія, із системними проявами (сухим перикардитом), АЦЦП (+), ФНС II ступеня. Ускладнення: амілоїдоз нирок, ХХН II.

2. Ревматоїдний артрит, серонегативний, активна фаза, активність II ступеня, I рентгенологічна стадія, ФНС I ступеня.

3. Ревматоїдний артрит, поліартрит, серонегативний, активна фаза, активність II ступеня, IV рентгенологічна стадія, із системними проявами (ревматоїдними вузликами), АЦЦП (-), ФНС III ступеня.

Лікування

Мета лікування РА – ремісія або мінімальна активність захворювання, можлива в разі призначення хворобомодифікувальних протиревматичних препаратів (ХМПП) відразу після встановлення діагнозу. Після початку застосування ХМПП потрібно регулярно оцінювати відповідь на лікування за результатами обстеження для своєчасного корегування терапії. Базисні протизапальні препарати (БПЗП) модифікують перебіг РА, гальмують деструкцію суглобів і прогресування хвороби.

Медикаментозна терапія РА передбачає п'ять основних груп препаратів:

- 1) НПЗП;
- 2) глюкокортикоїди (ГК);
- 3) синтетичні базисні протизапальні препарати (с-БПЗП);
- 4) біологічні (генно-інженерні) базисні протизапальні препарати (б-БПЗП);
- 5) таргетні базисні протизапальні препарати (т-БПЗП) – «малі молекули».

НПЗП – це перша група лікарських препаратів, що зазвичай призначають при РА. Вони швидко усувають біль у суглобах, пригнічують фермент циклооксигеназу (ЦОГ) – каталізатор вироблення простагландинів, що спричиняють запальні реакції. Призначаючи НПЗП, потрібно враховувати їх негативний вплив на травну (розвиток гастропатії) та серцево-судинну (підвищення артеріального тиску внаслідок затримки хлориду натрію й води) системи. НПЗП у поєднанні з інгібіторами протонної помпи зменшують ризик розвитку гастропатії, а своєчасне призначення адекватної дози діуретиків запобігає гіпертонічним кризам у осіб, які страждають на гіпертонічну хворобу. Застосовують неселективні НПЗП: дик-

лофенак 50–150 мг/добу; кетопрофен 100–400 мг/добу; напроксен 500–1 500 мг/добу; піроксикам 20–40 мг/добу; ібупрофен до 1 200 мг/добу; інгібітори ЦОГ-2: мелоксикам (моваліс) 7,5–15 мг/добу, німесулід 100–200 мг/добу, целікоксиб 100–400 мг/добу та ін.

Незважаючи на те що НПЗП мають швидкий анальгезивний ефект при РА, вони не впливають на прогресування деструкції суглобів. Їх необхідно поєднувати з активною терапією БПЗП й відмінити лише після стабілізування процесу.

ГК можуть призначати як частину стартової терапії пацієнтам із РА для швидкого контролювання активності запального процесу. ГК застосовують низькими дозами перорально (преднізолон 5–10 мг/добу, метилпреднізолон 4–8 мг/добу). За показаннями в суглоби вводять пролонговані препарати: бетаметазон, метилпреднізолон або тріамцинолон. Вищі дози або пульс-терапію ГК призначають рідко, здебільшого в разі важких системних проявів хвороби. Поєднання низької дози ГК перорально із с-БПЗП підвищує клінічну ефективність лікування й сприяє гальмуванню суглобової деструкції. Через високу ймовірність ускладнень після терапії ГК (інфекцій, остеопорозу, затримки рідини, підвищення артеріального тиску, зниження толерантності до глюкози) рекомендують не лише застосовувати мінімально низькі дози ГК, а й припинити їх приймання після появи ефекту від с-БПЗП («бридж-терапія»). Упродовж терапії ГК необхідно контролювати стан пацієнта й призначити для профілактики протиостеопоротичні засоби (бісфосфонати, кальцитонін). Тривалість їх застосування повинна бути максимально короткою (не перевищувати півроку).

Застосування с-БПЗП – основний та обов'язковий компонент лікування хворих на РА. Ці препарати мають різну хімічну структуру й механізми дії. Їх умовно поділяють на препарати з переважно імуномодулювальною дією (метотрексат (МТ), лефлуномід, сульфасалазин, амінохіноліни, циклоспорин А, азатіоприн) і препарати з цитотоксичним ефектом (циклофосамід та хлорамбуцил), застосовувані лише в особливих випадках (наприклад, при важкому ревматоїдному васкуліті, синдромі Шегрена). Препарати золота й пеніциламін також майже не призначають через їх високу токсичність.

Порівнюючи з іншими с-БПЗП, МТ за ефективністю й безпечністю – найоптимальніший засіб. Якщо немає проти-показань, він повинен бути першим базисним препаратом для пацієнтів із РА. МТ – обов’язковий компонент рекомендованих комбінацій с-БПЗП: МТ + сульфасалазин; МТ + амінохіноліни; МТ + сульфасалазин + амінохіноліни; МТ + циклоспорин А. МТ зазвичай призначають перорально. Початкова доза препарату – 5–15 мг/тиждень, потім за необхідністю її титрують до максимальної – 25–30 мг/тиждень. Одночасне приймання МТ із фолієвою кислотою зменшує ризик його побічних ефектів. Максимальний ефект від МТ проявляється через 4–6 місяців. Пацієнтам із недостатнім ефектом від МТ препарат уводять парентерально (підшкірно). У разі протипоказань, непереносимості або неадекватної відповіді на МТ його замінюють на інший с-БПЗП – сульфасалазин (3–4 г/добу), лефлуномід (20 мг/добу) перорально. Амінохіноліни (гідроксихлорохін 200 мг двічі на добу або хлорохін) доцільні в комбінованій терапії. Застосування сульфасалазину й засобів групи амінохінолінів вважають безпечним навіть упродовж вагітності.

Б-БПЗП зазвичай призначають у разі резистентності до терапії максимальними дозами с-БПЗП, збереженні помірної або високої активності хвороби, наявності факторів несприятливого прогнозу перебігу РА:

- великої кількості припухлих і болючих суглобів із функціональними порушеннями;
- швидкого формування ерозій (за даними рентгенологічного обстеження або УЗД кистей та стоп);
- вираженого набряку кісткового мозку (за даними МРТ кистей);
- позасуглобових уражень;
- РФ або АЦЦП;
- високих рівнів ШОЕ й СРБ.

Установили, що ці ознаки асоційовані з більш агресивним перебігом хвороби та швидким прогресуванням суглобової деструкції.

Раніше для лікування РА застосовували кілька б-БПЗП різних класів залежно від механізму дії, хімічної струк-

тури. Зараз за механізмом дії виділяють блокатори: біологічних ефектів прозапальних цитокінів; дозрівання й активності В-лімфоцитів; стимулювання Т-лімфоцитів. Найбільш поширена перша група препаратів, до якої здебільшого належать блокатори ФНП- α : інфліксімаб, адалімумаб, голімумаб, цертолізумаб.

Інфліксімаб – флакони по 20 мл, що містять 100 мг ліофілізованого порошку. Застосовують тривалими (не менше ніж 2 години) внутрішньовенними інфузіями дозою 3 мг/кг; після першої інфузії препарат вводять на 2-му й 6-му тижнях, а потім 1 раз на 8 тижнів.

Адалімумаб – блокатор ФНП- α , 40 мг підшкірно 1 раз на 2 тижні, за необхідності 1 раз на тиждень. Зменшує ознаки й симптоми, інгібує прогресування хвороби. Показаний пацієнтам із середнім і тяжким перебігами РА.

Етанерцепт – блокатор ФНП- α , 50 мг підшкірно щотижня.

Голімумаб – блокатор ФНП- α , 50 мг підшкірно 1 раз на місяць у комбінації з МТ для лікування середньотяжкого й тяжкого РА в активній фазі в дорослих.

Цертолізумаб – блокатор ФНП- α , 200 мг підшкірно на 2-му та 4-му тижні після початку лікування й кожний наступний тиждень після цього, 400 мг підшкірно кожен 4-й тиждень для лікування середньотяжкого та тяжкого РА в активній фазі.

Абатацепт – модулятор Т-клітинного костимулювання, 500–1 000 мг внутрішньовенно на 2-му й 4-му тижнях після першої інфузії та кожний 4-й тиждень після цього. Показаний пацієнтам із середнім і тяжким перебігами РА.

Ритуксимаб – анти-В-клітинний агент, 1 000 мг внутрішньовенно 1 раз на 2 тижні, курс – 2 інфузії; повторне застосування можливе через 6–12 місяців і довше після першого курсу. Показаний у комбінації з МТ для лікування середньотяжкого й тяжкого активного РА в дорослих із неадекватною відповіддю на 1 і більше анти-ФНП-препаратів.

Тоцилізумаб – блокатор рецептора ІЛ-6, 4 мг/кг маси тіла внутрішньовенно 1 раз кожні 4 тижні; після цього за необхідності дозу можна збільшити до 8 мг/кг з урахуванням клінічної відповіді для лікування середньотяжкого й тяжкого активного РА в дорослих із неадекватною відповіддю на 1 і

більше анти-ФНП-препаратів.

Анакінра – блокатор рецептора ІЛ-1, 100 мг підшкірно щодня. Показаний пацієнтам 18 років і старшим із середнім та тяжким перебігами РА в разі неефективності попередньої терапії.

До таргетних (т-БПЗП) належать нові лікарські засоби для лікування імунозапальних захворювань. Препарат тофацитиніб – низькомолекулярний інгібітор внутрішньоклітинного ферменту Janus Kinases – складової сигнальної системи Jak-STAT із Jak-кінази сигнального білка трансдуктора й активатора транскрибування STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Біологічна роль цієї системи – внутрішньоклітинне передавання сигналу від медіаторів імунної системи, наприклад цитокінів. Фармакодинамічні ефекти тофацитинібу базуються на блокуванні біологічної дії ІЛ-6.

Особливості призначення біологічних агентів

1. Обов'язкове обстеження пацієнтів на туберкульоз перед призначенням імуносупресивної терапії, лікування латентної туберкульозної інфекції й подальше моніторення для діагностики активного та латентного туберкульозу.

2. Після початкового оцінювання відповіді на лікування РА його ефективність необхідно контролювати раз у 6 місяців за індексом DAS28. Лікування потрібно припинити, якщо адекватної відповіді немає.

3. Блокатори ФНП- α (інфліксимаб, адалімумаб, етанерцепт) або блокатор рецепторів ІЛ-6 (тоцилізумаб) для лікування хворих на РА призначають за наявності обох нижчезазначених характеристик:

- активного РА, оціненого за індексом активності хвороби (DAS28) вище ніж 5,1, підтвердженого принаймні двічі з інтервалом 1 місяць;

- застосування двох ХМП, зокрема МТ (якщо не проти-показаний), упродовж 6 місяців, 2 місяці стандартними дозами.

4. Блокатори ФНП- α потрібно комбінувати з МТ (у разі непереносимості – з іншим синтетичним ХМП).

5. Лікування блокаторами ФНП- α або тоцилізумабом можна продовжувати більше ніж 6 місяців лише в разі досягнення ремісії або мінімальної активності захворювання. Якщо немає

ефекту, препарат відмінюють.

6. Блокатор В-лімфоцитів (ритуксимаб) призначають у комбінації з МТ (у разі непереносимості – з іншим синтетичним БА) як варіант лікування дорослих із важким активним РА, які мали неадекватну відповідь чи непереносимість інших ХМП, зокрема лікування принаймні одним інгібітором ФНП- α або тоцилізумабом.

7. Застосування ритуксимабу варто продовжувати лише після адекватної відповіді на початок терапії (покращання DAS28 на 1, 2 й більше балів). За потреби курс лікування повторюють через кожні 6 місяців.

Санаторно-курортне лікування призначають пацієнтам із РА: у неактивній фазі хвороби (медикаментозно-індукованої чи спонтанній ремісії захворювання) за умови самостійного пересування й обслуговування; із суглобово-вісцеральними формами в анамнезі за умови відсутності або I ступеня активності РА й без клініко-лабораторних проявів вісцеритів (допускають залишкові явища – транзиторні зміни лабораторних показників).

Протипоказання до санаторно-курортного лікування: системні прояви РА (за суглобово-вісцеральної форми); високий (II–III) ступінь активності РА; анкілозування; втрата можливості самообслуговування. Призначають радонові, сірчано-водневі ванни, лікувальні грязі.

Прогноз при РА залежить від тривалості часу між дебютом хвороби й початком лікування в ревматолога. Анкетування пацієнтів для виявлення тріади ознак (артриту принаймні 3 суглобів, ураження п'ясно-фалангових і плеснофалангових суглобів (позитивного тесту «поперечного стикування») та ранкової скутості, довшої за 30 хвилин) сприятиме ранньому виявленню РА на поліклінічному етапі обстеження хворих.

Пацієнти можуть втрачати працездатність уже на ранній стадії розвитку хвороби. Очікувана тривалість життя в жінок із РА зменшується на 3 роки, в чоловіків – на 7. При ревматоїдному васкуліті 3–5 річна виживаність становить 28–40 %. Рівень смертності у хворих на РА вдвічі вищий, ніж у загальній популяції.

Розділ 7

СПОНДИЛОАРТРИТИ

Серонегативні спондилоартрити (СпА) – група взаємопов’язаних хронічних запальних ревматичних захворювань, до якої належать ідіопатичний анкілозивний спондиліт, реактивний артрит, псоріатичний артрит та ентеропатичні артрити.

Ці захворювання мають спільні ознаки, що відрізняють їх від РА: відсутність РФ, підшкірних вузликів, асиметричний артрит, ентезити, рентгенологічні ознаки сакроілеїту та/або анкілозивного спондилоартрити, асоціація з антигеном гісто-сумісності HLA-B27, сімейний анамнез.

Клінічні особливості спондилоартропатії:

1) *біль у спині, спричинений запаленням*: біль, що зменшується після фізичних вправ, поступово проявляється вночі й не зменшується в стані спокою. В основі больового синдрому – запальний процес в ілеосакральних зчленуваннях, місцях прикріплення зв’язкового апарату до тіл хребців (ентезит), тілах хребців (спондиліт) із залученням міжхребцевих дисків (спондилодисцит) та дуговідросткових суглобів;

2) *ентезит* – запалення в місцях прикріплення зв’язок, сухожилля або капсули суглоба до кістки, що проявляється болем під час руху відповідного м’яза. Найбільш часта локалізація ентезитів – місце прикріплення ахіллового сухожилля до п’яткової кістки, підошовного апоневрозу до п’яткової кістки, сухожилля надколінка до горбика великогомілкової кістки, верхня й нижня поверхні надколінка, головки плеснових кісток, основа п’ятої плеснової кістки, місця прикріплення довгих зв’язок хребта до тіл хребців;

3) *сакроілеїт*, що виникає поступово, локалізується в ділянках сідниць, може переміщатися з одного боку на інший, іррадіювати в проксимальні відділи стегон. Захворювання на ранній стадії не завжди можна верифікувати за даними рентгенографії, тому останнім часом рекомендують проводити КТ або МРТ;

4) *асиметричний артрит нижніх кінцівок*;

5) *позасуглобові прояви*: фіброзувальний процес у легенях, аорті, стулках аортального клапана, міжшлуночкової

перетинки з формуванням аортальної недостатності, здебільшого одnobічний рецидивний увеїт із гострим початком і спонтанною ремісією.

Класифікаційні критерії, запропоновані European Spondyloarthropathy Study Group: біль у спині, спричинений запаленням, або асиметричний синовіїт чи артрит переважно нижніх кінцівок у поєднанні з однією з таких ознак:

1) сімейним анамнезом – наявністю в першому чи другому поколінні родичів з анкілозивним спондилітом, псоріазом, гострим увеїтом, реактивним артритом або запальним захворюванням кишечника;

2) псоріазом, діагностованим у минулому чи на сьогодні;

3) запаленням кишечника – захворюванням Крона або виразковим колітом, діагностованим лікарем, підтвердженням рентгенологічно або ендоскопічно, в минулому чи на сьогодні;

4) альтернувальним болем у правій чи лівій сідничній ділянці в минулому чи на сьогодні;

5) ентезопатією – спонтанним болем чи болючістю в місці прикріплення ахіллового сухожилля або фасції підошви – в минулому чи на сьогодні;

6) гострою діареєю за 1 місяць до артриту;

7) негонококовим уретритом чи цервіцитом за 1 місяць до артриту.

8) сакроілеїтом: білатеральним II–IV стадій чи одnobічним III–IV стадій (стадію визначають рентгенографічно: 0 – немає сакроілеїту, I – можливий сакроілеїт, II – мінімальний, III – помірний, IV – анкілоз).

Діагностичні критерії, запропоновані Б. Амор (1995 р.), підтвердили в різних дослідженнях високу чутливість (79–87 %) і дають можливість оцінювати в балах ступінь достовірності діагнозу, більш результативні в діагностуванні недиференційованих спондилоартропатій та ранніх проявів захворювання.

А. Клінічні або анамнестичні ознаки:

1) нічні болі й/або ранкова скутість у поперековій ділянці – 1 бал;

2) асиметричний олігоартрит – 2 бали;

3) альтернувальний біль у сідницях – 2 бали;

- 4) сосископодібні пальці на кистях і ступнях – 2 бали;
- 5) талалгії та інші ентезопатії – 2 бали;
- 6) ірит – 2 бали;
- 7) негонококовий уретрит або цервіцит менше ніж за 1 місяць до дебюту артриту – 1 бал;
- 8) діарея менше ніж за 1 місяць до дебюту артриту – 1 бал;
- 9) діагностований на цей час або в минулому псоріаз та/чи баланіт і/або хронічний ентероколіт – 2 бали.

Б. Рентгенологічні ознаки: білатеральний сакроілеїт III–V стадії чи односторонній сакроілеїт III–IV стадії.

В. Генетичні особливості: HLA-B27 і/або спондиліт, синдром Рейтера, псоріаз, увеїт, хронічна ентероколіпатія – 2 бали.

Г. Чутливість до лікування: зменшення болю впродовж 48 годин у результаті приймання НПЗП та/або стабілізація після раннього рецидиву – 1 бал.

За відповідності більше ніж 6 із 12 вищезазначених критеріїв встановлюють спондилоартропатію.

Таблиця 7.1 – Діагностичні критерії аксіального SpA (The Assessment of Spondyloarthritis international Society, 2009 p.) у пацієнтів із болем у спині, довшим за 3 місяці та початком болю до 45 років

Сакроілеїт, діагностований інструментальними методами + 1 чи більше ознак SpA або наявність HLA-B27 і 2 чи більше ознак SpA	
Ознаки SpA:	Сакроілеїт, верифікований інструментальними методами
<ul style="list-style-type: none"> – запальний біль у спині; – артрит, – ентезит, – дактиліт, – увеїт, – псоріаз, – хвороба Крона/неспецифічний виразковий коліт; – позитивний ефект НПЗП; – сімейний анамнез SpA; – HLA-B27; – підвищений С-реактивний білок 	<p style="text-align: center;">Гостре запалення в ілеосакральних зчленуваннях за даними МРТ, асоційоване з SpA.</p> <p style="text-align: center;">Рентгенологічні ознаки сакроілеїту: двобічного (> II ст.) або одностороннього (III–IV ст.)</p>

Таблиця 7.2 – Діагностичні критерії периферичного СпА (The Assessment of Spondyloarthritis international Society, 2012 р.) у пацієнтів без болю в спині й дебютом симптомів до 45 років

Асиметричний артрит нижніх кінцівок та/або ентезит і/або дактиліт		
+/\geq 1 ознака		+/\geq 2 ознаки
Псоріаз	або	Артрит
Увеїт		Ентезит
		Дактиліт
Запальні захворювання кишечника		Запальний біль у спині в анамнезі
Діагностований інструментальними методами сакроілеїт		Сімейний анамнез СпА
Наявність HLA-B27		
Попередня інфекція		

Недостатня кількість специфічних клінічних ознак і мінливість активності захворювання з часом привели до перегляду вищезгаданих критеріїв та доповнення МРТ-ознаками сакроілеїту. Ранні запальні зміни в ілеосакральних з'єднаннях можливо візуалізувати за декілька років до їх появи під час МРТ-діагностики. Достовірна рання ознака сакроілеїту – субхондральний набряк кісткового мозку або білясуглобовий остейт у поєднанні з іншими ознаками гострого запалення (капсулітом, синовіїтом, ентезитом).

СпА поділяють на аксіальний і периферичний. Аксіальний уражає переважно хребет, периферичний – периферичні суглоби.

7.1 Псоріатичний артрит

Псоріатичний артрит (ПсА) – хронічне прогресуюче системне захворювання суглобів, асоційоване з псоріазом, із переважною локалізацією процесу в тканинах опорно-рухового апарату.

ПсА вважають другим за частотою запальним за-

хворюванням суглобів після РА й діагностують у 7–39 % пацієнтів із псоріазом.

Етіологія та патогенез

Етіологія ПсА невідома. Вважають, що захворювання – наслідок взаємодії внутрішніх (генетичних, імунологічних) і зовнішніх чинників. Спадкова схильність до розвитку псоріазу й ПсА простежується більше ніж у 40 % пацієнтів. Ідентифікували 7 генів (PSORS 1–7), відповідальних за розвиток псоріазу. При ПсА з підвищеною частотою виявляють гени головного комплексу гістосумісності HLA-B13, -B17, -B27, -B38, -DR4, -DR7. HLA-B27 здебільшого мають пацієнти з ПсА й рентгенологічними ознаками сакроілеїту, HLA-DR4 – поліартикулярною ерозивною формою ПсА.

У розвитку ПсА важливу роль відіграють порушення Т-клітинного імунітету. Унаслідок впливу провокуючих чинників у схильних осіб виникають дефектні кератиноцити – антигени шкіри. Вони активують місцевий імунний захист – фагоцити, CD4+, CD8+, Т-, В-лімфоцити – природні кілери, що продукують прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ФНП- α , ІЛ-8, інтерферон, колонієстимулювальні фактори), посилюють експресію цитокінових рецепторів і молекул адгезії на поверхні клітин шкіри, інших видів сполучної тканини. Прозапальні цитокіни стимулюють проліферацію кератиноцитів та утворення лусочок. ФНП- α спричиняє: лихоманку, запалення ентезисів, деструктивні зміни в суглобах, остеоліз, асоційовані з його високою концентрацією. Водночас застосування інгібіторів ФНП- α сприяє значному клінічному покращанню.

Упродовж розвитку імунної реакції антиген частково елімінується з організму й одночасно пошкоджує нові клітини, формуються аутоантигени, що призводять до розвитку аутоімунної реакції: утворення антитіл до аутоантигена з ушкодженням власних тканин цитотоксичними лімфоцитами й формуванням у крові ЦК з антигенами. ЦК елімінує фагоцитарна система, але в разі її неспроможності прогресує імунокомплексне ушкодження тканин.

Морфологічна особливість ПсА – розвиток внутрішньо-суглобового остеолізу (його механізм невідомий) і неповноцінної кісткової репарації. Нерівність контурів трубчастих

кісток – наслідок посиленого функціонування остеобластів.

Класифікація (АРУ, 2004 р.)

Клінічні форми:

- звичайна;
- тяжка;
- злюякісна;
- псоріатичний артрит у поєднанні із системними захворюваннями сполучної тканини, хворобою Рейтера, подагрою.

Клініко-анатомічні варіанти суглобового синдрому:

- дистальний (переважне ураження дистальних міжфалангових суглобів кистей і стоп більше ніж 50 % від загальної кількості уражених суглобів);
- моноолігоартритний (ураження менше ніж 5 суглобів);
- поліартритний (ревматоїдоподібний);
- остеолітичний (мутилюючий);
- спондилоартритний (ізольований сакроілеїт або запальний біль у поперековому, грудному чи шийному відділах хребта з обмеженням рухливості й рентгенологічними ознаками сакроілеїту).

Системні прояви:

- 1) без системних проявів;
- 2) із системними проявами: трофічними порушеннями, стоматитом, генералізованою аміотрофією, поліаденією, міокардитом, вадами серця (аортальною недостатністю), неспецифічним реактивним гепатитом, цирозом печінки, амілоїдозом внутрішніх органів, шкіри й суглобів, дифузним гломеруло-нефритом, ураженням очей (кон'юнктивітом, увеїтом), неспецифічним уретритом, поліневритом, синдромом Рейно тощо.

Ступені активності:

- I (мінімальний);
- II (помірний);
- III (максимальний).

Рентгенологічні стадії:

- а) початкова (остеосклероз та остеопороз);
- б) помірних уражень (звуження сакроілеальних з'єднань, міжхребцевих суглобових щілин).

в) пізня (анкілоз).

Ступені функціональної недостатності:

0 – збережена здатність виконувати повсякденну діяльність без болю;

I – збережена професійна здатність і повсякденна діяльність на тлі дискомфорту й певних функціональних обмежень;

II – утрачена професійна здатність;

III – утрачена здатність до самообслуговування.

Характеристика шкірного синдрому

1. *Клінічні форми:*

– вульгарна: осередкова, поширена;

– ексудативна;

– атипова: пустульозна, еритродермічна, рупіюдна (з особливо вираженим гіперкератозом).

2. *Стадії:*

– прогресивна;

– стаціонарна;

– регресивна.

3. *Фази:*

– активна (ступені: мінімальний, помірний, максимальний);

– ремісія.

Клінічні прояви

Основні клінічні прояви ПсА – псоріаз шкіри й/або нігтів, периферичний артрит, ентезити, ураження хребта, крижово-клубових суглобів.

Варіанти дебюту ПсА

1. Поступовий початок, повільний розвиток артриту з продромальними явищами: підвищеною втомлюваністю, порушенням сну, субфебрилітетом, зменшенням маси тіла, міалгіями, артралгіями.

2. Початок з артралгій (у 20 % хворих) із тривалим, іноді багаторічним суглобовим болем, що призводить до суглобового синдрому або ні.

3. Гострий початок. Симптоми з'являються несподівано, без конкретної причини, нагадуючи напад подагричного артриту або септичний артрит.

4. Початок із тендовагінітів згиначів пальців.

Здебільшого ПсА починається у 25–40 років після появи шкірних проявів чи одночасно з ними. Артрит розвивається раніше за шкірні прояви в 10–30 % пацієнтів, що значно ускладнює своєчасну діагностику захворювання.

Псоріатичне ураження шкіри може бути обмеженим або розповсюдженим із локалізацією псоріатичних бляшок на волосистій частині голови, в ділянці пупка, ліктьових і колінних суглобів, на сідничних складках, пахвових ділянках. Нігті уражені у 80 % хворих на ПсА: нігтьові пластинки мутні, на них помітні поздовжні чи поперечні борозенки або точкові заглиблення (симптом наперстка), іноді нігті стоншуються й атрофуються, але частіше вони потовщуються та кришаться, як при грибковому ураженні.

Симптоми суглобового синдрому: артрити дистальних міжфалангових суглобів і міжфалангових суглобів перших пальців кистей та/або стоп, асиметричний артрит, сарделькоподібна дефігурація пальців стоп, різноспрямовані підвивихи пальців, осьове ураження трьох суглобів одного пальця з парартикулярними явищами (синюшно-багровим забарвленням шкіри), поєднання артрити периферичних суглобів із симптомами спондиліту.

При ПсА можливе ураження будь-яких суглобів. У більшості хворих артрит не проявляється ранковою скутістю, має перебіг, подібний до моно- або олігоартриту великих суглобів: колінного, гомілковостопного, рідше кульшового.

У 5 % пацієнтів діагностують мутилюючу (остеолітичну) форму ПсА – укорочення пальців кистей і ступней унаслідок резорбції кінцевих фаланг. Остеоліз уражає також кістки зап'ястка, голівки нижньої щелепи скронево-нижньощелепних суглобів.

Хребет до патологічного процесу залучений майже в половині хворих на псоріаз; часто спондиліт протікає безсимптомно, зміни локалізуються в крижово-клубових суглобах, тілах хребців, міжхребцевих і дуговідросткових суглобах, зв'язках хребта. Спондилоартрит часто поєднується із сакроілеїтом, переважно одностороннім і здебільшого розвивається в чоло-віків. При спондилоартритичному варіанті ПсА ураження осьового скелета домінує в клінічній картині захворювання подібно до анкілозивного спондиліту.

Ентезити – запалення в місцях прикріплення зв'язок та сухожилля до кісток із подальшою резорбцією субхондральної кістки – частий клінічний прояв ПсА. Типові локалізації ентезитів: задня поверхня п'яtkової кістки в місці прикріплення ахіллового сухожилля, місце прикріплення підшовного апоневрозу до п'яtkового бугра. Рентгенологічно ентезити проявляються периоститами, ерозіями, остеофітами.

Дактиліт розвивається внаслідок запалення сухожилля згиначів (тендосиновііту), артриту міжфалангових, плюсне- чи п'ясно-фалангових суглобів одного пальця. Його симптоми: біль, набряк та обмеження рухів пальця. Дактиліт може бути хронічним: палець потовщується без болю й почервоніння з подальшим формуванням згинальних контрактур.

Злоякісну форму ПсА діагностують у чоловіків до 35 років із пустульозним псоріазом, еритродермією, долонною й підшовною кератодерміями, швидкою втратою маси тіла, посиленням випадінням волосся, лихоманкою, генералізованою лімфаденопатією, множинним ураженням суглобів із вираженим синовіітом, спондилітом, м'язовою атрофією, ураженням внутрішніх органів (проявами міокардиту, гепатиту, гепатолієнального синдрому, амілоїдозу внутрішніх органів) і ЦНС, гематологічними проявами (підвищенням ШОЕ до 60 мм/год та більше, вираженою анемією, зниженням вмісту альбуміну й підвищенням γ -глобулінів).

Діагностика ПсА

В *аналізі крові* виявляють підвищення ШОЕ, лейкоцитоз, еозинофілію, гіпохромну анемію. У 15 % пацієнтів із ПсА підвищені титри РФ. Нерідко в крові підвищується вміст сечової кислоти, але клінічні прояви вторинної подагри – рідкість (кристалів сечової кислоти в синовіальній рідині не виявляють). Можливий перебіг без істотних змін лабораторних показників.

Рентгенографія суглобів кистей і стоп: субхондральний остеопороз, склероз, кісти, узурація суглобових поверхонь (наслідок проривання кіст), анкілозування суглобів, остеоліз епіфізів.

Рентгенографія крижово-клубових суглобів: ознаки одnobічного або двобічного сакроілеїту (нерівномірні звуження

суглобової щілини, нерівність і нечіткість замикальних пластинок), ділянки остеолізу й остеопорозу.

Рентгенографія хребта. ПсА уражає кісткову тканину та зв'язковий апарат, менше – хрящову тканину. Патогномонічна локалізація патологічного процесу в шийному відділі з формуванням анкілозу дуговідросткових суглобів. У разі виявлення паравертебрального окостеніння, що нагадує «бамбукову палицю», необхідно спростувати поєднання псоріазу й АС. У міжхребцевих дисках виникають вогнища склерозу, форма хребців змінюється внаслідок деструкції передньовіршніх і передньонижніх кутів тіл хребців. У поперековому відділі хребта виявляють масивні односторонні асиметричні остеофіти або синдесмофіти.

МРТ підвищує інформативність обстеження пацієнтів і дає можливість виявити ранні зміни в суглобах; краще за стандартну рентгенографію ідентифікує субхондральні ерозії; є методом вибору в діагностуванні спондилоартритичного варіанта ПсА. Під час дослідження діагностують суглобовий синдром, синдроми набряку кісткового мозку, позасуглобових проявів запального процесу й синдром виникнення субхондральних ерозій.

Симптоми суглобового синдрому: нерівномірне стоншення або руйнування суглобового хряща, потовщення синовіальної оболонки з чіткими нерівними контурами, випіт у порожнинах суглобів.

При синдромі набряку кісткового мозку переважно в кістках зап'ястка або передплесна візуалізуються гіперінтенсивні ділянки набряку кісткового мозку з чіткими нерівними контурами.

Синдром позасуглобових проявів запального процесу проявляється теносиновітом (нерівномірним потовщенням синовіальних піхв м'язів із випотом у них), асиметричним набряком периартикулярних м'язових тканин.

Субхондральні ерозії суглобових поверхонь кісток частіше візуалізуються на фалангах кистей і стоп, п'ясткових кістках, кістках проксимального ряду зап'ястка й у місці прикріплення суглобової капсули або сухожилів плоским, округлим чи клиноподібним дефектами кортикального відділу кістки з чіткими нерівними контурами розміром від 1 до 3 мм. По периферії субхондральних ерозій у 90 % пацієнтів є

гіпоінтенсивний обідок остеоосклерозу.

При псоріатичному ураженні крижово-клубових зчленувань нерівномірно звужена суглобова щілина, субхондральний склероз суглобових поверхонь, межі яких можуть бути чіткими або нечіткими, ерозії суглобових поверхонь – плоский чи округлий дефект кортикального відділу кістки діаметром 1–2 мм, набрякають ділянки кісткового мозку.

ЕКГ: порушення атріовентрикулярної провідності.

Ехокардіоскопічні зміни аналогічні реєстрованим при АС: потовщення цибулини аорти й стулок аортального клапана, дилатація аорти, регургітація крові через аортальний клапан.

Диференціальна діагностика

Псоріатичні висипи диференціюють із себорейним дерматитом, оніходистрофію – з оніхомікозами, дактиліт – із синдромом Рейтера. Про *синдром Рейтера* свідчать анамнестичні дані щодо хронологічного зв'язку розвитку артриту з перенесеною гострою урогенітальною або кишковою інфекцією, особливо в молодих чоловіків, гострий початок хвороби (з гарячкою), рецидивний перебіг артриту, частий розвиток уретриту й кон'юнктивіту, нестійкі шкірні прояви гіперкератозу.

Суглобовий синдром при ПсА диференціюють із *ОА* (наявність вузликів Гебердена й Бушара, відсутні сакроілеїт, ентезити, дактиліти, псоріатичні ураження шкіри та нігтів), *РА* (для якого не характерні псоріаз, оніходистрофія, ентезопатії, асиметричний артрит).

У хворих на ПсА з поширеними шкірними проявами часто діагностують гіперурикемію. Ізольоване ураження суглобів великих пальців і гострий початок суглобового синдрому потребує спростування *подагричного артриту*, для якого характерні кристали урату натрію в синовіальній рідині, тофуси.

Щоб спростувати *хворобу Бехтерева*, потрібно враховувати, що для ПсА не характерна чітка послідовність залучення до процесу хребта (зверху вниз) та виразний больовий синдром зі скутістю в спині. Водночас сакроілеїт здебільшого односторонній повільнопрогресуючий. При анкілозивному спондиліті немає дактиліту, уражень шкіри й нігтів.

Псоріатичний моно- та олігоартрит великих суглобів нижніх кінцівок необхідно диференціювати з *туберкульозним*

ураженням суглобів. Симптоми туберкульозу: плеврит, аденопатія шийних лімфатичних вузлів. У половини хворих на туберкульозний артрит діагностують туберкульоз легень.

Суглобовий синдром при ПсА диференціюють також із *паранеопластичною артропатією* (поліартритом) і пальмарним фасциїтом з різними типами пухлин, здебільшого раком молочної залози, яєчників. Переважно асиметрично уражені великі суглоби нижніх кінцівок. Видалення пухлини веде до регресу проявів.

**Діагностичні критерії,
запропоновані міжнародною групою дослідників CASPAR
(Classification criteria for Psoriatic Arthritis, 2006 р.)**

ПсА можна діагностувати в пацієнта із запальним захворюванням суглобів (периферичним артритом, спондилітом і сакроілеїтом або ентезитом), якщо наявні не менше ніж 3 ознаки з 5 нижчезазначених:

1) симптоми псоріазу (псоріатичні ураження шкіри, виявлені ревматологом або дерматологом), псоріаз у минулому або сімейний анамнез псоріазу (в родича I або II ступеня спорідненості) зі слів пацієнта;

2) типові псоріатичні зміни нігтів (оніхолізіс, заглиблення в нігтьовій пластинці чи гіперкератоз), виявлені під час об'єктивного обстеження;

3) негативний результат визначення РФ будь-якого тесту (за винятком латекс-тесту), найкраще ELISA або нефелометричного методу;

4) дактиліт на момент огляду або в анамнезі, зафіксований ревматологом;

5) на рентгенограмах кисті або стопи симптоми кісткової проліферації, осифікації країв суглоба (проте без утворення остеофітів).

Приклади формулювання діагнозу

1. Псоріатичний артрит, тяжка форма, поліартритний варіант, активність II ступеня, рентгенологічна стадія III, недостатність функції суглобів II ступеня, амілоїдоз нирок, хронічна ниркова недостатність II ступеня, поширений вульгарний псоріаз.

2. Псоріатичний артрит, тяжка форма, спондило-

артритний варіант, активність III ступеня, рентгенологічна стадія II, двосторонній сакроілеїт III ступеня, недостатність функції суглобів II ступеня. Поширений вульгарний псоріаз, псоріаз нігтів.

Лікують ПсА НПЗП, базисними хворобомодифікувальними протизапальними препаратами, внутрішньосуглобовими ін'єкціями ГК.

1. НПЗП призначають низькими дозами на максимально короткий час, враховуючи ймовірність розвитку кардіоваскулярних і гастроінтестинальних ускладнень:

– неселективні інгібітори ЦОГ: диклофенак (вольтарен, наклофен) 150–200 мг/добу; піроксикам 20–30 мг/добу;

– селективні інгібітори ЦОГ-2: мелоксикам 7,5–15 мг/добу 1 раз, німесулід 200–400 мг/добу за два приймання, целебрекс 200–400 мг/добу за два приймання.

2. БПЗП призначають у разі збереження високої активності патологічного процесу довше ніж 3 місяці, ураження хребта, прогресуючої деструкції суглобів, злоякісної форми із системними ураженнями:

– цитостатики: МТ – препарат вибору, що не гальмує розвитку деструкції суглобів, його призначають перорально 10–15 мг/тиждень, при злоякісній формі – до 25 мг/тиждень; лефлуномід перорально дозою 100 мг/добу впродовж 3 днів, потім по 20 мг/добу (уповільнює деструктивні процеси в суглобах після 1 року лікування); циклоспорин А (сандимун) 3 мг/кг/добу позитивно впливає на клінічні прояви артриту й псоріазу, сповільнює прогресування деструктивних змін, але не має переваг над МТ і нефротоксичний;

– сульфаніламідні препарати при низькій і помірній активності захворювання (сульфасалазин 2 г/добу) не сповільнюють розвитку деструкції в суглобах.

При особливо тяжких формах ПсА із системними проявами доцільна ПТ високими дозами МТ (внутрішньовенно 100 мг) синхронно з 250 мг метилпреднізолону за чотири введення впродовж перших двох місяців терапії, потім дозу МТ знижують до 15 мг на тиждень в поєднанні з фолієвою кислотою;

– біологічні генно-інженерні препарати (моноклональні антитіла до ФНП- α) призначають у режимі монотерапії або в

комбінації з МТ у разі відсутності ефекту від терапії іншими БПЗП упродовж 3–6 місяців, постійної високої активності захворювання (більше ніж 3 болісних і 3 припухлих суглобів), при гострому дактиліті, генералізованій ентезопатії, псоріатичному спондиліті: інфліксимаб 5 мг/кг на 0-й, 2-й, 6-й тижні та далі кожні 8 тижнів, адалімумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно за схемою.

Антагоністи ФНП- α швидко усувають біль у суглобах і скутість, зменшують шкірні прояви, затримують рентгенологічне прогресування суглобової деструкції. Під час лікування інгібіторами ФНП- α необхідне ретельне моніторення для своєчасного виявлення ускладнень такої терапії та профілактики серйозних небажаних реакцій. Абсолютне протипоказання до анти-ФНП- α терапії – активні осередки інфекції (туберкульоз).

3. ГК внутрішньосуглобово, не більше за 3–6 ін'єкцій (за моноолігоартикулярної форми в разі стійких запальних змін у суглобах і неефективності НПЗП): депо-медрол 20–40 мг, гідрокортизон 50–125 мг, дипроспан.

Системне лікування ГК (преднізолоном дозою до 7,5 мг на добу перорально) призначають з обережністю, враховуючи можливість загострення псоріазу, в разі високої активності запального процесу (відсутності ефекту від НПЗП і локальної терапії ГК), ураження внутрішніх органів, зокрема злоякісної форми. Після пригнічення активності патологічного процесу дозу кортикостероїдів поступово знижують, бажано до їх повної відміни. Доказових клінічних контрольованих досліджень ефективності ГК немає.

4. При судинних порушеннях та виразних інфільтратах ділянки шкірного ураження обробляють мазями: 1–2 % саліциловою, саліцилово-ртутною, сірко-дьюгтевою, преднізолоною. Рекомендована консультація дерматолога.

5. ЛФК.

6. Хірургічне лікування: ендопротезування суглобів у разі грубих деформацій суглобів із формуванням анкілозів і виразним порушенням функцій, синовектомія за моноолігоартритного варіанта, резистентного до фармакотерапії.

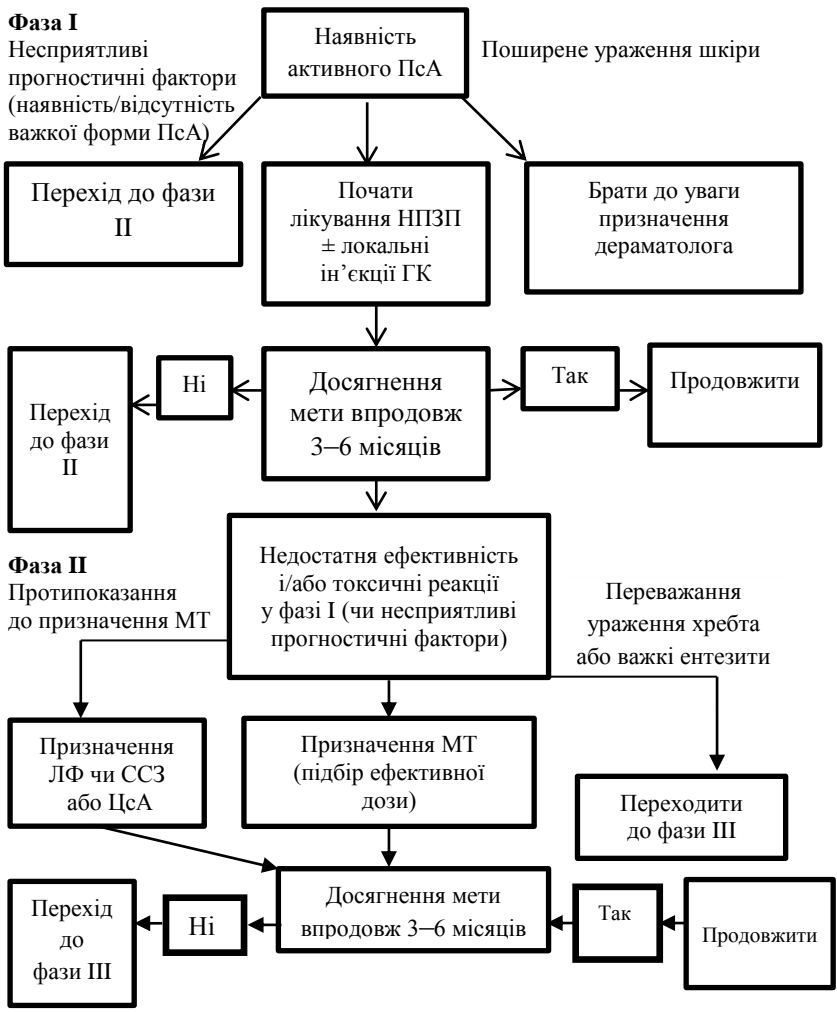
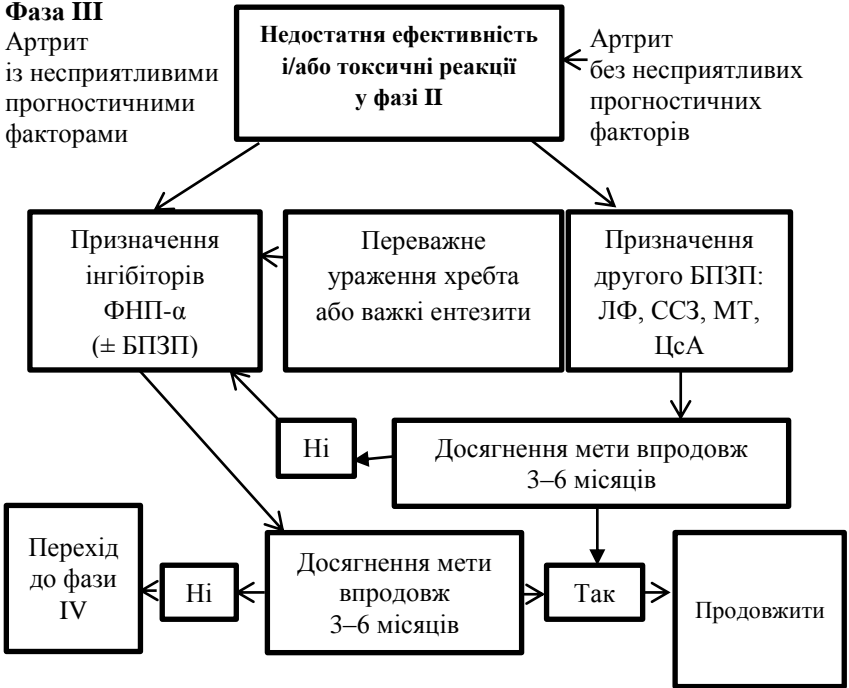


Рисунок 7.2.1 – Алгоритм лікування хворих на ПсА, аркуш 1

Фаза III

Артрит із несприятливими прогностичними факторами



Фаза IV

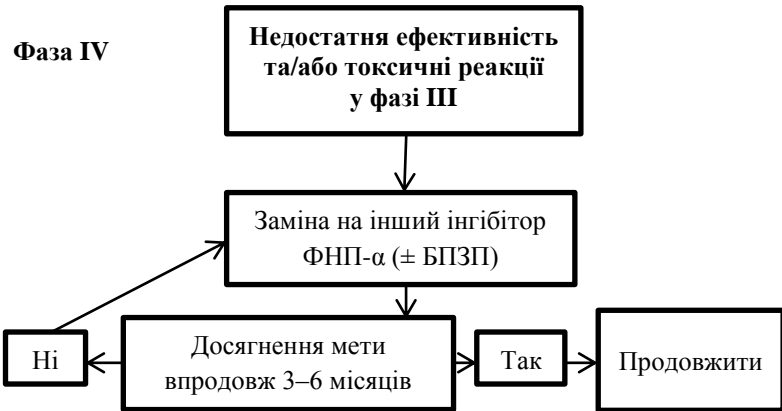


Рисунок 7.2.1, аркуш 2

Критерії ефективності лікування:

- нормалізація або зниження проявів клінічних синдромів: шкірного (регрес бляшкоутворення, немає нових висипань), суглобового (зникає біль у суглобах і спині), відсутність дактиліту, ентезиту, зменшення тривалості ранкової скутості;
- нормалізація лабораторних параметрів активності захворювання (ШОЕ, СРБ, білкових фракцій);
- уповільнення деструкції за даними рентгенологічного дослідження в динаміці лікування.

Таблиця 7.3 – Послідовність призначення лікарських препаратів при ПсА

Псоріатичний артрит	НПЗП → БПЗП → ГК в/с → інгібітори ФНП-α
Дактилїт	НПЗП → ГК в/с, періартикулярно → інгібітори ФНП-α
Ентезит	НПЗП → ГК періартикулярно → інгібітори ФНП-α
Псоріатичний спондилоартрит	НПЗП → ГК у крижово-клубові з'єднання → → пульс-терапія ГК → інгібітори ФНП-α
Псоріаз шкіри й нігтів	Стероїдні мазі → МТ (системно) → інгібітори ФНП-α

Прогноз залежить від клінічної форми захворювання. Для пацієнтів з олігоартритом із невисокою активністю процесу прогноз сприятливий. Поліартрит з активним перебігом, рецидивними синовітами великих суглобів, мутилюючий артрит призводять до значного порушення функціональної здатності хворого – інвалідності. Фактори ризику несприят-ливого прогнозу: дебют захворювання в молодому віці, залучення до патологічного процесу нирок.

7.2 Реактивні артрити

Реактивні артрити (РеА) – запальні стерильні (негнійні) захворювання суглобів, що розвиваються внаслідок гострої кишкової або уrogenітальної інфекції в генетично схильних осіб (носіїв HLA-B27).

Спільні риси РеА й серонегативних спондилоартритів –

асоціація з антигеном HLA-B27, ураження крижово-клубових з'єднань і хребта, очей, шкіри, слизових оболонок.

Етіологія та патогенез РеА. Етіологічні агенти (*Chlamydia trachomatis*, *Shigella flexneri*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* або *Campylobacter jejuni*) мігрують із вогнища первинної інфекції (сечостатевої системи, кишківника) фагоцитозом макрофагами в суглоби, спричиняючи запалення.

У синовіальній рідині й тканині синовіальної оболонки хворих на РеА виявляють здатні до поділу живі мікроорганізми, антигени до цих мікроорганізмів, рибосомальну РНК та ДНК, хламідії. Їх персистенція й наявність антигенів у тканинах суглобів спричиняють хронічний запальний процес.

У відповідь на тригерні агенти починається продукування специфічних антитіл, що виявляють у сироватці крові й синовіальній рідині.

Генетичні чинники відіграють важливу роль у розвитку РеА. При уrogenних артритах HLA-B27 виявляють у 80–90 % випадків, при постентероколітичних рідше. Білок, продукований геном, – рецептор для бактерій, тому сприяє персистенції інфекції в організмі. Він має спільні антигенні детермінанти з пептидами мікроорганізмів, тканинами організму, наслідок чого – спрямованість імунної відповіді як проти інфекційного агента, так і проти власних тканин. Розвитку РеА сприяють неадекватна (генетично зумовлена) відповідь CD4⁺ Т-клітин на інфекцію, особливості продукування цитокінів, недостатня елімінація мікробів та їх антигенів із порожнини суглоба.

Етіологічна роль *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae* в розвитку РеА не доведена.

Класифікація реактивних артритів

1. Артрита урогенітального походження, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

2. Артрита, пов'язані з кишковими інфекціями (*Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Schigella flexneri*).

3. Артрита внаслідок інших інфекцій (вірусів грипу, гепатиту В, бактерій, спірохет).

4. Септичні артрити.

Варіанти перебігу РеА:

- гострий (менше ніж 6 місяців);
- затяжний (від 6 до 12 місяців);
- хронічний (більше за 12 місяців).

Переважно перебіг доброякісний із повним купіруванням артриту впродовж 4–6 місяців. У ½ пацієнтів виникають рецидиви. Чинники, що спричиняють рецидиви й хронізацію РеА: реінфекція, суперінфекція, активація персистувальної інфекції.

Діагностичні критерії, запропоновані

Німецьким ревматологічним товариством (1995 р.)

1. Типове ураження суглобів (периферичне, асиметричне, олігоартикулярне, нижніх кінцівок, особливо колінних і гомілкових суглобів).

2. Типовий анамнез (діарея, уретрит) і/або клінічні прояви вхідних воріт інфекції.

3. Пряме виявлення збудника у вхідних воротах (наприклад, хламідій у зскрібку з уретри).

4. Виявлення специфічних аглютинувальних антитіл із достовірним підвищенням титру (наприклад, у разі підозри на ентеропатичні збудники).

5. Наявність HLA-антигена.

6. Виявлення субстрату збудника ПЛР або специфічними моноклональними антитілами.

Достовірний РеА установлюють у разі відповідності критеріям 1 і 3 або 4 чи 6, імовірний РеА – 1 і 2 та/або 5, можливий РеА – 1.

Клінічні прояви РеА

Загальні симптоми: гострий початок артриту переважно нижніх кінцівок, слабкість, зниження апетиту, зменшення маси тіла, субфебрилітет (можлива лихоманка).

Захворювання починається після кишкової або сечостатевої інфекції (у проміжку від 3 днів до 2 місяців після її початку).

Суглобовому синдрому характерний асиметричний артрит суглобів нижніх кінцівок, за винятком стегнових, у 85 % хворих діагностують моно- й олігоартрит. Спочатку уражає колінні, гомілкові, плеснофалангові суглоби, пізніше –

суглоби верхніх кінцівок і хребта. У 50 % пацієнтів уражені плеснофалангові суглоби великих пальців стоп; інколи інші плеснофалангові й міжфалангові суглоби пальців стоп, заплесна.

Нерідко розвиваються дактиліти одного або декількох пальців стоп із сосископодібною деформацією внаслідок запалення періостальної кістки й періартикулярних структур із багряно-синюшним забарвленням шкіри, набрякністю пальця. При запаленні суглобів заплесна та зв'язок формується плоскостопість.

На початку хвороби 50 % хворих мають такі ознаки ураження хребта: біль у нижній частині хребта, крижово-клубових з'єднаннях, обмеження рухів хребта, ранкову скутість та спазм паравертебральних м'язів. Дво- (частіше) чи однобічний сакроілеїт діагностують у 35–45 % пацієнтів.

Спондиліт розвивається в 10–15 % випадків, рентгенологічно проявляється асиметричними синдесмофітами й параспінальними осифікатами (характерними також для ПсА).

У 20–25 % хворих розвиваються ентезити (здебільшого в ділянці п'ят), тендовагініти окремих пальців стоп (рідко кистей). Найбільш характерний варіант ентезопатії – підошовний апоневрозит, ахіллобурсит, трохантерит (біль у ділянці великих вертлюгів стегнової кістки під час відведення стегна), симфізит, синдром передньої грудної стінки (запалення груднино-реберних з'єднань).

Типові також ураження слизових оболонок (кон'юнктивіт, уретрит, кільцеподібний баланіт, цервіцит, безболісні ерозії в порожнині рота), шкіри (кератодермія на зразок долонно-підошовного гіперкератозу у формі папул і бляшок), нігтів (жовте забарвлення, оніхолізіс, піднігтьовий гіперкератоз, інші прояви оніходистрофії).

Системні прояви: у серцево-судинній системі – аортит, недостатність аортального клапана, міокардит, перикардит, порушення АВ-провідності; легнях – апікальний фіброз, адгезивний плеврит; нирках – гломерулонефрит, амілоїдоз; скелетних м'язях – міозит; периферичній нервовій системі – поліневрит; лімфатичній системі – лімфаденопатія з урогенітальною інфекцією.

За хронічного перебігу (довшого за 12 місяців) зменшується кількість уражених суглобів, збільшується вираженість сакроілеїту; ентезопатії стають стійкими й реф-

рактерними до лікування.

Діагностика РеА

В аналізі крові виявляють лейкоцитоз, тромбоцитоз, помірну анемію, підвищення показників ШОЕ, СРБ.

Культуральні дослідження випорожнень необхідно проводити при всіх РеА, навіть якщо в анамнезі немає даних про виражені ентероколітичні прояви. На жаль, за результатами мікробіологічних досліджень випорожнень не завжди вдається виявити тригерні організми, тому досліджують специфічні до збудника АТ.

Імунологічні дослідження. Відзначають підвищення в крові концентрації IgM до ієрсиній, хламідій чи інших збудників. У 60–80 % хворих виявляють HLA-B27. РФ та АНФ не визначаються. Також перевіряють наявність інфекційного агента в зіскребі з уретри, шийки матки за допомогою ПЛР.

Загальний аналіз сечі. При уретриті діагностують піурію, при гломерулонефриті – протеїнурію, мікрогематурію.

Дослідження синовіальної рідини. Проводять для спростування септичного й мікрокристалічного артритів. Виявляють велику кількість лейкоцитів (5 000–10 000 в 1 мкл, переважно нейтрофілів), низьку в'язкість, збільшення вмісту білка, комплементу.

ЕКГ, ехокардіоскопія дають можливість перевірити на наявність міокардиту, перикардиту, недостатності аортального клапана, порушення АВ-провідності.

Рентгенографія суглобів. У разі хронічного перебігу РеА виявляють звуження суглобової щілини, навколосуглобовий остеопороз, ерозії в ділянці уражених ентезисів, плесно-фалангових суглобах, субхондральний склероз і кісткову проліферацію, шпори п'яткових кісток, періостит п'яткових та плеснових кісток (за наявності дактиліту), однобічний сакроілеїт. Рентгенологічні зміни в осьовому скелеті нетипові, асиметричні синдесмофіти, паравертебральні осифікати виявляють лише в 20 % пацієнтів.

Приклад формулювання діагнозу РеА: реактивний урогенітальний (хламідійний) артрит, затяжний перебіг, із переважним ураженням колінних і гомілковостопних суглобів, однобічний сакроілеїт II ступеня, активність III ступеня,

недостатність функції суглобів II ступеня.

Дані, необхідні для формулювання діагнозу РеА:

1) *форми*: урогенітальна, постентероколітична;
2) *характери процесу*: первинний, вторинний;
3) *варіанти перебігу*: гострий, затяжний, хронічний;
4) *клініко-морфологічна характеристика уражень*: сечостатевих органів – уретрит, епідидиміт, простатит, баланопостит, цервіцит, ендометрит, сальпингіт; очей – кон'юнктивіт, гострий передній увеїт; опорно-рухового апарату – моно-, оліго-поліартрит, сакроілеїт, спондиліт, ентезопатії;

5) *рентгенологічна характеристика*: артриту – за Штейнброкером; сакроілеїту – за Келгреном або Дейлом; спондиліту – синдесмофіти, параспінальні осифікати, анкілоз міжхребцевих суглобів;

б) *ступінь активності й недостатність функції суглобів*.

Синдром Рейтера (хвороба Рейтера, уретроокуло-синовіальний синдром) – запальне захворювання, при якому розвиток уретриту, артриту, кон'юнктивіту хронологічно пов'язаний з урогенітальною або кишковою інфекцією.

Клініко-морфологічні прояви:

– ураження суглобів нижніх кінцівок (асиметричне): поліартрит, олігоартрит або моноартрит;

– ураження сечостатевої системи: уретрит, простатит, цистит, аднексит, пієлонефрит;

– ураження очей: ірит, кон'юнктивіт, епісклерит;

– ураження м'язово-зв'язкового апарату: ентезопатії, тендиніти, біль у п'ятах, бурсити;

– ураження шкіри й слизових оболонок: бленорагічна кератодермія у формі псоріазоподібних висипів (папул і бляшок) на долонях та підшвах здебільшого в початковий гострий період, гіперкератоз (тверді мозолеподібні утворення на тлі почервоніння шкіри, що з'являються на будь-якій частині тіла, але переважно на долонях і підшвах), дистрофія нігтів, ерозії слизової оболонки твердого піднебіння, язика й губ, безболісний кільцеподібний баланіт;

– ураження серцево-судинної системи: міокардит, ендо-

кардит, недостатність аортального клапана, порушення серцевого ритму й провідності;

– пахвова лімфаденопатія, розвиток лихоманки до 39–40 °С у разі гострого початку захворювання.

Діагностичні критерії синдрому Рейтера: серонегативна асиметрична артропатія (переважно нижніх кінцівок), а також один або декілька з таких критеріїв:

– уретрит/цервіцит;
– дизентерія;
– запальні зміни очей;
– ураження шкіри/слизових оболонок: баланіт, виразки ротової порожнини й кератодермія.

Необхідно спростувати:

– анкілозивний спондиліт;
– псоріатичну артропатію;
– інші ревматичні захворювання.

Диференціальну діагностику ReA потрібно проводити з артритами, пов'язаними з інфекцією: *постстрептококовим артритом* (появою артриту через 1–2 тижні після перенесеної стрептококової інфекції носоглотки, пошкодженням великих суглобів, недостатньою ефективністю НПЗП і виявленим підвищеним титром антистрептококових антитіл), *вірусним артритом* (розвивається внаслідок захворювання на червоний висип, віруси гепатитів В та С, герпесу різних типів, епідемічного паротиту, ентеровірусів; тривалість вірусного артриту – кілька днів чи тижнів), *хворобою Лайма* (бореліозом), *туберкульозним артритом*.

При бореліозі артрит хронологічно пов'язаний з укусом кліща або розвитком мігруючої шкірної еритеми. Erythema migrans – патогномонічний ранній прояв бореліозу на місці укусу кліща в більшості пацієнтів. Спочатку на шкірі виникає невелика пляма, що впродовж декількох днів збільшується в розмірах, досягаючи в діаметрі 15–20 см і більше. Без етіотропного лікування еритема зберігається 2–4 тижні, після чого зворотно розвивається з можливим формуванням на її місці невеликої пігментації, що спричиняє свербіння шкіри. Особливості суглобового синдрому при бореліозі: залучення переважно великих суглобів: колінних, кульшових, плечових; моноолігоартикулярний тип ураження; слабка вираженість

синовіту; запалення періартикулярних тканин, якщо суглоб поблизу місця присмоктування кліща; відсутність ураження хребта, сакроілеїту; ураження сухожильно-зв'язкового апарату: тендиніти, тендосиновіти, бурсити, ентезопатії, фіброзити; м'язів: міозити, міалгії, особливо інтенсивні в ділянці шиї; поєднання суглобових проявів із неврологічними; підвищена частота виявлення HLA-DR2, -DR4.

Діагностичні критерії бореліозу, запропоновані Німецьким ревматологічним товариством (1995 р.)

1. *Клінічні симптоми, типові для Лайм-бореліозу або сумісні з ним:*

- мігруюча еритема, бореліозна лімфоцитоза, хронічний атрофічний акродерматит;
- менінгополіневрит, мієліт, енцефаліт;
- периміокардит, кардіоміопатія;
- кератит, увеїт, папіліт, панофтальмія;
- артрит (артралгія), ентезопатія;
- міозит (міалгія);
- гепатит.

2. *Докази інфікованості Borrelia burgdorferi:* виділення борелій із крові, біоптату шкіри, ліквору, синовіальної рідини; антитіла до збудника в сироватці крові за допомогою імунофлуоресцентного чи імуноферментного методів (титр антитіл IgM досягає найвищого рівня на 4–6-му тижні від початку захворювання, а титр IgG – через декілька місяців).

3. *Диференціальна діагностика для спростування захворювання з подібними симптомами:* повинні збігатися 3 критерії.

Туберкульозний артрит розвивається внаслідок ранньої генералізації або пізньої реактивації легеневого туберкульозу – моноартриту великих суглобів із гострим початком, позитивними гострофазовими показниками й реакцією Манту. Діагноз підтверджують виявленням мікобактерій у синовіальній рідині ПЛР.

Для РА на відміну від РеА характерні вранішня скутість у суглобах, симетричність ураження суглобів (переважно кистей), підшкірні ревматичні вузлики, але відсутність ознак ентезопатії, дактиліту та анамнестичних даних про зв'язок розвитку артриту з перенесеною гострою урогенітальною

інфекцією.

Оскільки РеА належать до групи серонегативних спондилоартритів, його необхідно диференціювати з усіма захворюваннями цієї групи (АС, ПсА, ентеропатичним артритом при хворобі Крона).

Лікування РеА передбачає санацію вогнища інфекції в сечостатевому тракті або кишечнику, зменшення запального процесу в суглобах та інших уражених органах.

Лікування хламідійного уретриту (застосування антибіотиків 2–3 місяці й довше):

а) макролідів: азитроміцину 1,0 г у 1-й день, потім 0,5 г за 1 приймання 28 діб;

б) тетрациклінів: доксицикліну 0,3 г тричі на день 30 діб;

в) фторхінолонів: ломефлоксацину 0,4–0,8 г за 1 або 2 приймання 28 діб.

Високоєфективні схеми антибактеріальної терапії досі не розроблені, тому через 3 тижні після завершення лікування рекомендують повторне тестування. Якщо його результати позитивні чи відновилася урогенітальна симптоматика, потрібний повторний курс лікування зі зміною антибіотика.

При урогенітальній формі РеА необхідно своєчасно почати лікування для зменшення кількості хронічних форм хламідіозу й одночасно лікувати обох статевих партнерів.

При ентерогенній формі РеА призначають антибактеріальні препарати, незважаючи на те що патологічний процес у кишечнику може завершитися, а бактеріологічне дослідження дає негативні результати:

– доксициклін 0,3 г тричі на день не менше ніж 2 тижні (усі ентеробактерії чутливі до препаратів тетрациклінового ряду);

– хлорамфенікол 2 г/добу, тривалість курсу – до 2 тижнів при сальмонельозі, ієрсиніозі, шигельозі;

– офлоксацин 0,2 г тричі на добу, ципрофлоксацин 0,5 г двічі на добу або гентаміцин 160–240 мг/добу при ієрсиніозі;

– нітрофуранові похідні (фуралтадон, фуразидин та ін.) 0,1–0,15 г 4 рази на добу при шигельозі.

1. *НПЗП для пригнічення запального процесу в суглобах, ентезисах, хребті:*

– диклофенак (150 мг/добу);

– селективні інгібітори ЦОГ-2: мелоксикам (7,5–15 мг/добу), німесулід.

2. ГК:

– перорально чи парентерально в разі неефективності НПЗП, тяжкого перебігу захворювання (кардиту, іриту, лихоманки, схуднення, лабораторних показників високої активності процесу): преднізолон 20–40 мг/добу;

– внутрішньосуглобово (при синовіті, резистентному до НПЗП): кеналог 10–40 мг, депо-медрол 10–40 мг, гідрокортизон 20–125 мг, дипроспан 0,25–2,0 мг, доза яких залежить від розміру суглоба.

3. *Базисні препарати*: сульфасалазин 2 г/добу впродовж багатьох місяців у разі затяжного або хронічного перебігу; МТ 7,5–20 мг/тиждень у разі неефективності сульфасалазину.

4. *Біологічні препарати*: інгібітор ФНП- α інфліксимаб 3–5 мг/кг внутрішньовенно за схемою за резистентних до терапії варіантів РеА в поєднанні з ентезитами, дактилітами, спондилітом.

5. ЛФК, фізіотерапевтичні процедури.

6. Санаторно-курортне лікування згідно з показаннями.

Критерії ефективності й очікувані результати лікування

1. Нормалізація або зниження клінічних проявів захворювання.

2. Відсутність збудника в зіскрібах/мазках з уретри, відсутність чи зниження титру специфічних антихламідійних АТ.

Прогноз сприятливий для більшості хворих на РеА. Фактори ризику несприятливого прогнозу й можливої хронізації захворювання: низька ефективність НПЗП, артрит стегнових суглобів, спондиліт, початок хвороби до 16 років, висока лабораторна активність упродовж більше ніж 3 місяців, носійство HLA-B27. Рецидивний перебіг насамперед характерний хламідійній інфекції.

7.3 Анкілозивний спондилоартрит (хвороба Бехтерева)

Анкілозивний спондилоартрит (АС) – хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням суглобів і зв'язок хребта, а також периферичних суглобів, залученням внутрішніх органів (серця, аорти, нирок) та схильністю до прогресуючого перебігу з розвитком обмеження рухливості хребта внаслідок анкілозування апофізарних суглобів, формування синдесмофітів і кальцифікації спинальних зв'язок (синоніми: ідіопатичний АС, хвороба Штрюмпеля – Марі – Бехтерева, хвороба Бехтерева).

Поширеність АС – 0,2–2 %. Хвороба розвивається переважно в 20–40 років, у чоловіків у 3–9 разів частіше, ніж у жінок.

Етіологія АС остаточно не з'ясована, здебільшого розглядають взаємодію зовнішніх і внутрішніх факторів (інфекційних чинників, переохолодження, хронічних запальних захворювань уrogenітальної або шлунково-кишкової систем, травм хребта чи кісток таза, вплив гормонів). Генетичну детермінованість АС пов'язують із антигеном HLA-B27. Асоціація HLA-B27 із АС – одна з потужних відомих на сьогодні генетичних асоціацій із загальним захворюванням. Але в родичів першого ступеня ризик виникнення АС у 5–16 разів вищий, ніж у HLA-B27-позитивних осіб у загальній популяції, що доводить існування інших модифікувальних факторів АС, крім HLA-B27. Гени-модифікатори ефекту HLA-B27 сприяють ризик виникнення АС у його носіїв.

Патогенез. Етіологічні чинники індукують усіх учасників клітинної кооперації, зокрема Т-лімфоцитів, до продукування прозапальних цитокінів: (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6), зниження інтерферонів гамма й альфа (ІНФ- γ , ІНФ- α). На тлі наявності антигена B27 імунзапальний процес починається з крижово-клубових з'єднань, потім уражає міжхребцеві, реберно-хребцеві суглоби, міжхребцеві диски, зв'язки хребців у місцях їх прикріплення до тіла хребця. Ентезопатія (хондроїдна метаплазія) та ентезити (запалення місць прикріплення до кістки сухожиль, зв'язок, фіброзної частини міжхребцевих дисків, капсул суглобів), остити й синовіти – основні патоморфологічні

прояви АС. У подальшому осифікується зв'язковий апарат, прогресуює деструкція суглобових хрящів з ерозуванням субхондральних кісток, субхондральним остеосклерозом, анкілозуванням крижово-клубових і дрібних суглобів хребта. Рефлекторний спазм біляхребцевих м'язів посилює біль та сприяє розладу кровопостачання, прискорюючи руйнування хрящів і розвиток анкілозу. Поступове запалення передніх та бічних зв'язок призводить до згинання хребта вперед, а однобічне ураження бічних зв'язок – до сколіозу. Поступово в тілах хребців розвивається остеопороз.

Класифікація АС (АРУ, 2004 р.)

Форми:

- центральна (осьова): ураження хребта й осьових суглобів (плечових, кульшових) без ураження периферичних суглобів;
- периферична: ураження периферичних суглобів окремо або в сполученні з ураженням хребта й осьових суглобів;
- вісцеральна: сполучення центральної чи периферичної форм з ураженням внутрішніх органів (аортитом, тощо).

Перебіги:

- повільнопрогресуючий;
- повільнопрогресуючий з періодами загострення;
- швидкопрогресуючий (за короткий термін призводить до нового анкілозу).

Клініко-рентгенологічні стадії

I (початкова або рання): помірне обмеження рухів у хребті чи уражених суглобах; рентгенологічних змін немає або нечіткість чи нерівність поверхонь клубово-крижових суглобів, вогнища субхондрального остеосклерозу, розширення суглобових щілин.

II (помірних уражень): обмеження рухів у хребті або периферичних суглобах, звуження щілин чи часткове анкілозування клубово-крижових і міжхребцевих суглобів.

III (пізня): значне обмеження рухів у хребті або великих суглобах кінцівок унаслідок анкілозування, кістковий анкілоз клубово-крижових суглобів, міжхребцевих і реберно-хребцевих суглобів з осифікування зв'язкового апарату.

Ступені активності

0 (відсутня): немає скутості й болю в хребті та суглобах кінцівок, ШОЕ – до 20 мм/год, СРБ –.

I (мінімальна): немає скутості, біль у хребті та суглобах кінцівок зранку, ШОЕ – до 20 мм/год, СРБ +.

II (помірна): постійний біль у хребті й суглобах кінцівок, ранкова скутість декілька годин, ШОЕ – до 40 мм/год, СРБ ++.

III (виражена): постійний біль у хребті й суглобах кінцівок, скутість упродовж всього дня, ексудативні зміни в суглобах, субфебрильна температура тіла, вісцеральні прояви, ШОЕ – понад 40 мм/год, СРБ +++/++++.

Ступені функціональної недостатності

I ступінь: зміна фізіологічних згинів та обмеження рухливості хребетного стовпа й суглобів кінцівок, самообслуговування збережене або незначно порушене.

II ступінь: значне обмеження рухливості хребетного стовпа та суглобів кінцівок, унаслідок якого хворий повинний змінити професію, самообслуговування значно порушене.

III ступінь: анкілоз усіх відділів хребетного стовпа й кульшових суглобів, втрата працездатності, неможливість самообслуговування.

Рентгенологічні стадії сакроілеїту

0 стадія – норма.

I стадія: на тлі рівномірного випромінення виявлені ділянки склерозу в субхондральному відділі, суглобова щілина нерівномірно розширена, суглобові поверхні втрачають чіткість (розмита суглобова щілина).

II стадія: зростає субхондральний склероз, фрагментуються замикальні пластинки, суглобові щілини нерівномірно звужені, окостеніння крижово-клубових зв'язок, картина «нитки перлів».

III стадія: ерозії, значне звуження суглобової щілини, частковий анкілоз клубово-крижових суглобів, окостеніння зв'язкового апарату.

IV стадія: анкілоз клубово-крижових суглобів.

Клінічні прояви

Продромальні явища не характерні для АС, проте під час детального розпитування виявляють загальну слабкість, дратівливість, сонливість, парестезії, артралгії, міалгії, зниження маси тіла, резистентні до лікування ірити, іридоцикліти або епісклерити за кілька місяців чи років до перших симптомів АС.

Центральна форма АС буває двох типів. Кіфозному властивий розвиток кіфозу грудного й гіперлордозу шийного відділів хребта, ригідному – зменшення чи зникнення поперекового лордозу та грудного кіфозу. Активність у дебюті цієї клінічної форми низька. Типові початкові прояви АС: поступово наростаючий біль у крижах, попереку, нижній частині спини, грудній клітці, сідницях, стегнах, ранкова скутість. Біль посилюється в спокої, в нічний і ранковий час, зменшуються після фізичного навантаження. Ентезопатії виникають у крижово-клубовому й реберно-груднинних зчленуваннях, міжхребцевих дисках, лобковому симфізі, наколіннику, стегновій, п'яточній кістках (ахілоденія, підошовний фасциїт). Під час пальпування болять крижово-клубові зчленування й місця прикріплення сухожилків, напружуються біляхребцеві м'язи.

Із часом біль виникає й у грудній клітці. Прояви залучення грудного відділу: міжреброва невралгія, оперізувальний характер болю. Через ураження реберно-хребцевих суглобів обмежується екскурсія грудної клітки.

Позитивними стають **симптоми для виявлення рухливості хребта:**

– *симптом «підборіддя – грудина»* – здатність довести підборіддя до грудини (у нормі між ними не лишається дистанції);

– *симптом Отта:* від 1-го грудного хребця по лінії остистих відростків відміряють униз 30 см, потім хворий максимально згинає спину й у цьому положенні повторно визначають дистанцію до мітки; в разі обмеження рухливості хребта вона менша за 35 см;

– *симптом Томаєра:* при АС збільшується відстань між кінчиками пальців і підлогою під час згинання спини за умови повністю розігнутих колінних суглобів;

– *симптом Кушелевського:* болючість під час натискання на гребні клубових кісток у положенні хворого лежачи на спині чи на боці;

– *симптом Форестьє:* хворого просять притиснутися до стіни й вимірюють відстань між потилицею та стіною, щоб визначити вираженість шийного кіфозу.

На рентгенограмі виявляють ознаки сакроілеїту: спо-

чатку однобічного чи асиметричного, потім – симетричного.

Пізно стадію АС у 75–80 % пацієнтів діагностують через 8–10 років після початку хвороби, зокрема в жінок за умови мінімальної активності й повільнопрогресуючого перебігу – через 15–20 років.

На ранніх стадіях захворювання обмеження руху в хребті спричинені запаленням і рефлекторним спазмом мускулатури на тлі болю, на стадії розгорнутих клінічних проявів – осифікацією хребта. При анкілозі сакроілеальних зчленувань зменшується або зникає біль у попереково-крижовій ділянці. Анкілози реброво-хребцевих суглобів призводять до істотного обмеження дихальної екскурсії грудної клітки, що сприяє розвитку рестриктивної дихальної недостатності. Обмежується обсяг рухів у шийному відділі хребта до повної нерухомості, можливі підвивихи атланта – причина вертебро-базиллярної недостатності, радикулярний біль, дистрофічні зміни, часто підвищується АТ. Змінюється постава хворого: найбільш часта «поза прохача» (кіфоз грудного, гіперлордоз шийного відділів хребта, згладженість поперекового лордозу). Атрофуються прямі м'язи спини. У разі ригідного типу центральної форми АС спина стає дошкоподібною, грудна клітка – сплющеною, що ніби перебуває у фазі глибокого видиху. Рухи в хребті неможливі через розвиток синдесмофітів та анкілозів. Хвороба уражає також осьові суглоби – плечові й кульшові. Артрит плечових суглобів здебільшого нестійкий, але в частини пацієнтів стає хронічним, істотно атрофуються м'язи та обмежуються рухи. Анкілоз плечових суглобів розвивається рідко. Функціональні порушення зазвичай спричиняють анкілози грудно-ключичних і надплечово-ключичних суглобів.

Кульшові суглоби АС уражає водночас із хребтом або дещо пізніше. Розвиток кокситу поступовий: періодично виникає біль у кульшовому суглобі з іррадіацією в пахвову зону, стегно, колінний суглоб, іноді перший прояв – біль в інтактному колінному суглобі. Із часом інтенсивність артралгій зростає, що в поєднанні з білясуглобовими м'язовими контрактурами значно обмежує рухи в суглобі, насамперед ротаційні. Пізніше виникає анкілоз.

Периферичну форму діагностують у 20–75 % хворих на АС. Для неї характерне ураження периферичних суглобів

(колінних, гомілковостопних, ліктьових і т. д.): ізольоване або в поєднанні з ураженням хребта й осьових суглобів. Типові підгострий дебют і рецидивний перебіг. Перший напад триває від 2 тижнів до 2 місяців, у подальшому часто виникають рецидиви й у третини пацієнтів за 3–5 років хвороба набуває хронічного перебігу.

Анкілозивний спондиліт/сакроілеїт може поєднуватися з ревматоподібним ураженням дрібних суглобів кистей або стоп (раніше виділяли як скандинавську форму АС). У такому разі перебіг АС повільнопрогресуючий із невисокою активністю процесу. Периферичний артрит при АС часто поєднується з ентезитами.

Ентезити

Запалення ентезитів при АС закономірне. При АС ентезити проявляються болями під час руху відповідного сухожилля, болючістю, а іноді набряком ділянки ентезитів. Ентезити зазвичай з'являються в п'ятах, ліктьових, колінних, плечових і кульшових суглобах. Запальний процес уражає кістку (остит), що призводить до розвитку ерозій, подальшої осифікації й надлишкового кісткоутворення. Це спричиняє рентгенологічні зміни, характерні для АС: позасуглобову ерозію кістки, субхондральний остеосклероз, кісткову проліферацію («шпори») та периостит.

Вісцеральну форму АС діагностують у разі поєднання центральної чи периферичної форми захворювання з ураженням внутрішніх органів (серця, аорти, нирок і т. д.).

Ураження серця й аорти: артрит (ураження висхідної аорти, переважно її кореня), ураження стулок аортального клапана (з розвитком його недостатності), мембранозної частини міжшлуночкової перетинки (з порушеннями атріовентрикулярної й внутрішньошлуночкової провідностей) і передньої мітральної стулки (з розвитком недостатності мітрального клапана), перикардит. *Симптоми ураження серця:* кардіалгії, серцебиття, зниження толерантності до фізичних навантажень. СН прогресує дуже повільно. Може виникнути повна атріовентрикулярна блокада з нападами Моргань – Едамса – Стокса. Значно частіші клінічно безсимптомні ехокардіографічні зміни: потовщення у формі гребеня місця кріплення передньої мітральної стулки,

розширення й потовщення кореня аорти й стулок аортального клапана. Ураження серця та аорти визначає прогноз захворювання й тактику лікувальних заходів. Незважаючи на те що ураження серцево-судинної системи здебільшого протікає субклінічно, зміни аорти та клапанів діагностують у 24–100 % пацієнтів з АС.

Первинне ураження легень не характерне для АС, проте обмеження дихальної екскурсії грудної клітки внаслідок хвороби призводить до респіраторних захворювань. Можливий розвиток фіброзу верхівок легень. Із часом проявляються симптоми хронічного легеневого серця й легенева гіпертензія.

Ураження нирок при АС: зазвичай розвивається амілоїдоз і на його тлі ниркова недостатність. Нерідко виникає нефролітіаз, а також нефропатія, спричинена вживанням НПЗП. Амілоїдоз із переважним ураженням нирок і кишечника при АС здебільшого проявляється через багато років після початку хвороби.

Часта й рання ознака АС – ураження очей: ірит, іридоцикліт, увеїт. Частота увеїту при системних ревматичних захворюваннях становить від 25 до 50 %. Увеїт починається гостро й триває до 3 місяців, має рецидивний характер, може уражати всі відділи увеального тракту. Процес по черзі може впливати на обидва ока. Симптоми: біль в оці, світлобоязнь, сльозотеча, гіперемія кон'юнктиви. Розвиток ускладнень призводить до зниження зору й сліпоти в молодому працездатному віці. Сліпота та слабкозорість становлять від 10 до 35 % захворювань ока.

Остеопороз і переломи кісток – ускладнення АС.

Діагностика

Специфічних лабораторних показників немає.

ЗАК: збільшена ШОЕ, на пізніх стадіях хвороби може стати стійко нормальною. Рідко проявляються ознаки гіпохромної анемії й лейкоцитоз.

БАК: помірне підвищення вмісту α - та γ -глобулінів, серомукоїду, гаптоглобіну, сіалових кислот, поява СРБ (не мають істотного значення для оцінювання ступеня активності хвороби, за винятком СРБ).

Дослідження крові на РФ – негативний результат.

Визначення антигена гістосумісності HLA-B27: антиген виявляють у 81–97 % хворих.

Інструментальні дослідження

Рентгенографія суглобів. Оскільки перші зміни завжди формуються в крижово-клубовому зчленуванні, в разі підозри на АС обов'язково роблять рентгенограму таза в передньо-задній проекції, охоплюючи всі кістки й кульшові суглоби. Рання ознака сакроілеїту – поєднання ділянок розширення суглобової щілини й поширеного субхондрального остеосклерозу з боку як крижів, так і клубової кістки; осередкове, а потім повне анкілозування крижово-клубового зчленування, а також звуження щілин цих суглобів, що є пізніми ознаками сакроілеїту. У перші роки сакроілеїт може бути одностороннім і несиметричним, але в подальшому двостороннім і симетричним. Зміни в хребті зазвичай помітні через кілька місяців чи років після початку хвороби:

1) на ранніх стадіях діагностують ознаки переднього спондиліту в поперековому відділі: деструкцію в передніх кутах тіл хребців, що призводить до згладжування або зникнення ввігнутого в нормі бічного контуру, його нерівність, ділянки остеосклерозу;

2) пізні зміни: синдесмофіти – лінійні зони осифікації зовнішніх частин фіброзних дисків, що не виходять за контур тіл хребців (перші синдесмофіти з'являються на межі поперекового й грудного відділів), окостеніння міжкостистих і жовтих зв'язок, а також анкілоз дуговідросткових суглобів з осифікацією їх капсул;

3) поширена осифікація зазначених структур створює картину «бамбукової палиці»;

4) можливі вогнищеві або поширені зміни в ділянці контакту міжхребцевого хряща й тіла хребця (спондилодисцит), зміни суглобів між ребрами та хребцями, остеопороз.

Сцинтиграфію крижово-клубового зчленування проводять за допомогою пірофосфату технецію. Його підвищене накопичення характерне навіть для початкового сакроілеїту зі слабовираженими запальними явищами ще до розвитку рентгенологічних змін.

МРТ із контрастуванням гадолінієм застосовують для діагностики сакроілеїту й ураження хребта на ранніх

стадіях, а також у дитячому та підлітковому віці.

Рентгенівська КТ показана пацієнтам із давніми клінічними проявами без достовірних ознак сакроілеїту.

Ультрасонографія – чутливий метод виявлення ентезопатії.

Кісткову денситометрію застосовують для ранньої діагностики остеопорозу.

Необхідні консультації фахівців:

- 1) інструктора з лікувальної фізкультури;
- 2) окуліста (щодо розвитку увеїту);
- 3) кардіолога (щодо розвитку недостатності аортального клапана або порушень атріовентрикулярної провідності);
- 4) ортопеда (в разі значного порушення функції кульшових суглобів, вираженого кіфозу).

Диференціальна діагностика

АС діагностують пізно через особливості сучасного перебігу хвороби. На сьогодні збільшилася кількість хворих із мінімальною активністю АС і помилково діагностованими попереково-крижовим радикулітом, остеохондрозом хребта або реактивним чи ревматоїдним артритом. Запальний характер болю в спині при АС необхідно відрізнити від *дегенеративних захворювань* (спондилоартрозу) та болю при ураженні нирок. У разі залучення грудного відділу можливі кардіалгії, що потребують диференціації.

АС необхідно відрізнити від *м'язово-скелетного болю в нижній частині ступи неzapального генезу* (механічного болю). Характерні ознаки запального характеру больового синдрому при АС: виникнення болю до 40 років; поступовий початок захворювання; тривалість болю, довша ніж 3 місяці; ранкова скутість, зменшення або припинення болю після фізичного навантаження; іррадіація болю дифузна (грудна клітка, сідниці). Диференційно-діагностичне значення мають ритм больових відчуттів, особливості обмежень рухів у хребті. При незапальному ураженні хребта біль виникає незалежно від віку, початок больового синдрому гострий, зазвичай посилюється від рухів, ранкової скутості немає або короткочасна, рухи обмежені здебільшого лише в одній площині, іррадіація болю анатомічна (S1–S5). Важливі також рентгенологічна картина крижово-клубових суглобів, величина ШОЕ й

СРБ, дані неврологічного обстеження (при АС змін зазвичай не виявляють), а інколи також результати КТ хребта.

Таблиця 7.4 – Діагностичні критерії АС ASAS (Assesment Ankylosing Spondylitis Work Group, 2009 р.)

Біль у спині тривалістю 3 місяці в пацієнтів, молодших за 45 років	
<i>Сакроілеїт за даними візуалізації +/≥ 1 ознака АС</i>	<i>Наявність HLA-B27 +/≥ 2 інші ознаки АС</i>
<p>Ознаки АС:</p> <ul style="list-style-type: none"> – запальний біль у спині; – артрит; – ентезит (у п'ятках); – увеїт; – дактиліт; – псоріаз; – хвороба Крона (неспецифічний виразковий коліт); – ефективність НПЗП; – АС-артропатії в членів родини; – HLA-B27; – підвищений рівень СРБ 	<p>Сакроілеїт за даними візуалізації: активне (гостре) запалення за даними МРТ із високим ступенем імовірності сакроілеїту, характерного для АС, або сакроілеїт, визначений рентгенографічно, що відповідає модифікованим Нью-Йоркским критеріям АС</p>

При **синдромі гіперостозу хребта** (хворобі Форестьє) розвиваються поширені дегенеративні зміни хребта з утворенням з'єднаних між собою остеофітів, що нагадують синдесмофіти при АС. Такі зміни частіше виникають у чоловіків, старших за 50 років. Типові повільний перебіг, раннє обмеження рухів у хребті й переважання неврологічної симптоматики. Периферичні суглоби та внутрішні органи не змінені, ознак запалення немає.

Ішіас при АС рецидивний і виникає то з одного, то з іншого боку. Під час диференціальної діагностики з невралгією сідничного нерва перевіряють симптом Ласега: хворого, який лежить на спині, беруть за стопу з боку ураження й піднімають

угору розігнута в коліні ногу. Це спричиняє біль у всій нозі; після згинання ноги в коліні біль стихає.

При вираженому й тривалому **РА** також можуть бути ураженими клубово-крижові зчленування та суглоби хребта. Проте **РА** частіше уражає шийний відділ хребта, немає окостеніння біляхребцевих тканин, не обмежена екскурсія грудної клітки, проявляється симетричний ерозивний артрит дрібних суглобів кистей і стоп. Периферичному артрити при **АС** на відміну від **РА** не характерні значний ексудативний компонент і деструкція суглобових поверхонь кісток, він має більш сприятливі перебіг та прогноз.

Якщо в пацієнта лише клінічні або лише рентгенологічні ознаки, мова йде про «можливий **АС**». У такому разі необхідно спростувати всі *інші серонегативні спондилоартрити (синдром Рейтера й псоріатичний артрит)*. Водночас однобічний сакроілеїт II–IV стадій більш властивий реактивним післяінфекційним процесам, ніж **АС**. Під час утворення синдесмофітів при синдромі Рейтера й псоріатичному артриті костеніє фіброзне кільце, а сакроілеїт зазвичай однобічний і не схильний до анкілозу.

АС потрібно відрізнати від інфекційного спондиліту й спондилодисциту. Основне значення для цього мають томографічні дослідження хребта (виявлення «натічників» у біляхребцевих м'яких тканинах), спростування туберкульозу та інших бактеріальних інфекцій. **Туберкульозному спондиліту** на відміну від **АС** властиві локальне ураження одного чи декількох хребців, ранні ознаки розпаду чи секвестрації тіл хребців (частіше IX–X грудних хребців). У міжхребцевих дисках на початку виникає вогнищева деструкція, а в подальшому диск зникає повністю.

Бруцельозний спондиліт зазвичай уражає поперековий відділ хребта (LIII–LIV) і проявляються вираженим болем у нижній частині спини з іррадіацією в нижні кінцівки й болючістю під час натискання на остисті відростки залучених хребців. Типові руйнування міжхребцевих дисків і звапнення поздовжніх зв'язок хребта. Сакроілеїт – часта але майже безсимптомна ознака бруцельозу, виявлена здебільшого рентгенологічно. Бруцельозну природу спондиліту/сакроілеїту

варто перевіряти за класичної тріади: 1) гепатолієнального синдрому; 2) генералізованої лімфаденопатії; 3) гранулоцитопенії з відносним лімфоцитозом понад 40 %. Важлива наявність епідеміологічного анамнезу, інтермітуючої лихоманки й збудника в гемокультурі.

АС можуть нагадувати окремі клінічні та рентгенологічні прояви хвороби Педжета (деформівного остейту), гіпаратиреозу, аксіальної остеомаліції, флюорозу, вродженого або набутого кіфосколиозу, пірофосфатної артропатії, охронозу, конденсуючого ілеїту. При цих хворобах немає зазначених вище симптомів АС, рентгенологічні зміни нагадують, але не ідентичні змінам при АС.

Приклади формулювання діагнозу АС

1. Анкілозивний спондилоартрит, периферична форма, III ступінь активності. Двобічний сакроілеїт, III рентгенологічна стадія, синдесмофіти в поперековому й грудному відділах хребта, двобічний коксартрит і правобічний гоніт, ФНС III.

2. Анкілозивний спондилоартрит, центральна форма, II ступінь активності. Правобічний сакроілеїт, I рентгенологічна стадія, спондилоартрит поперекового відділу хребта, HLA-B27 +, ФНС 0, рецидивний іридоцикліт в анамнезі.

3. Анкілозивний спондилоартрит, вісцеральна форма, II ступінь активності. Двобічний коксит, повільнопрогресуючий перебіг із періодами загострення, помірні порушення функції хребта, ФНС II ступеня; аортит, стеноз аортального отвору, дифузний кардіосклероз; ХСН II А ступеня, ФК III (NYHA).

Лікування АС

Оптимальне ведення пацієнта з АС передбачає застосування комбінації фармакологічних і нефармакологічних методів лікування.

Немедикаментозні методи лікування – щоденне виконання комплексу фізичних вправ, спрямованих на підтримання достатнього обсягу руху в хребті й великих суглобах, зміцнення скелетних м'язів, дихальна гімнастика. Під час ремісії масаж спини, фізіотерапевтичні процедури з різними протизапальними мазями, фонофорез, бальнеолікування (радонові й сірководневі ванни). Функціональний стан хребта в пацієнтів, які регулярно займаються ЛФК і тренують м'язи, кращий, ніж у тих, які

нехтують фізичними вправами.

Фармакологічні методи лікування об'єднують препарати декількох груп: НПЗП, міорелаксанти, кортикостероїди, анти-ФНП-терапію.

НПЗП рекомендують як медикаментозну терапію першої лінії для хворих із болем і скутістю. У разі підвищеного ризику шлунково-кишкових ускладнень доцільне застосування комбінації неселективних НПЗП із гастропротекцією або селективних інгібіторів ЦОГ-2. НПЗП потрібно призначати хворим на АС відразу після встановлення діагнозу. Найбільш ефективні препарати в разі загострення АС – «класичні» НПЗП у ретардній (продовжаній формі): диклофенак 150–200 мг/добу, індометацин 150 мг/добу, піроксикам 20–40 мг/добу, кетопрофен 160–240 мг/добу. Показання для застосування інгібіторів ЦОГ-2 хворим на АС: погана переносимість не менше ніж двох «класичних» НПЗП, високий ризик виразок шлунково-кишкового тракту (наприклад, виразковий анамнез), а також розвиток НПЗП-гастропатії на тлі тривалого лікування. Пацієнтам з АС показані вищі добові дози інгібіторів ЦОГ-2: мелоксикаму 22,5 мг/добу, еторикоксибу 90–120 мг/добу, целекоксибу 400 мг/добу, німесулід 200–400 мг/добу. Після покращання стану дозу НПЗП знижують до мінімально ефективної, а в разі загострення підвищують до максимальної.

Початкова мета призначення НПЗП – зняття болювого синдрому. Зазвичай її досягають через 2 тижні. Часом для усунення болювого синдрому й ранкової скутості необхідна послідовна зміна 2–3 препаратів.

Тривале застосування й висока ефективність НПЗП у зменшенні болю запального характеру мають не лише симптоматичну, але й хворобомодифікуючу дію. Доведено, що НПЗП сповільнюють рентгенологічне прогресування (осифікацію) хребта при АС.

Аналгетики, такі як парацетамол та опіоїди, застосовують для контролювання болю в пацієнтів, яким НПЗП недостатньо ефективні чи протипоказані й/або погано переносяться. Анальгетики призначають рідко, зазвичай на ранніх стадіях АС, а також пацієнтам із тривалим перебігом АС і сильними болями внаслідок перелому синдесмофітів або вира-

жених порушень постави, в разі яких біль у хребті та/або суглобах пов'язаний не лише із запаленням.

Глюкокортикоїди при АС доцільні лише в разі недостатньої ефективності НПЗП. Системне застосування ГК для лікування АС не рекомендують. Показання для призначення ГК: увеїт (у разі неефективності локальної терапії), підозра на кардит (аортит, міокардит), лихоманка. Преднізолон (метіпред) призначають середніми дозами (20–25 мг/добу) не довше ніж на 2–4 тижні. Більш тривале застосування ГК призводить до серйозних небажаних побічних ефектів: порушення кісткового метаболізму, метаболізму глюкози й ліпідного обміну, шкірних висипів, катаракти, гастроінтестинальних ускладнень. У хворих на АС із периферичним артритом ефективно локальне введення ГК у суглоби й ентезиси, що має швидку та стійку проти-запальну дію. У разі стійкого загострення або приєднання артриту кульшових суглобів швидкий і виражений клінічний ефект можна одержати застосуванням метилпреднізолону у формі пульс-терапії (внутрішньовенного краплинного введення по 500 мг 2–3 дні поспіль).

Міорелаксанти

Відомо, що симптом больового синдрому в хребті – м'язовий спазм. Підтверджено, що одночасне застосування НПЗП і міорелаксантів зменшує біль у спині, а також сприяє збереженню рухливості хребта. Міорелаксанти центральної дії: мідокалм 50–150 мг 2–3 рази на добу, скутамил 250 мг двічі на добу, міоластан 50–150 мг на добу за 2–3 приймання, толперил 150–450 мг на добу за 3 приймання.

Базисні протизапальні препарати

На сьогодні БПЗП, такі як сульфасалазин, метотрексат і лефлуномід, не рекомендовані для лікування хворих із центральною формою АС через їх неефективність. Сульфасалазин (2–3 грами на добу) призначають хворим із периферичною формою АС із позитивним ефектом, що необхідно оцінювати не раніше ніж через 3 місяці. Неефективність (або непереносимість) сульфасалазину у хворих на АС із периферичним артритом – одна з обов'язкових умов для призначення анти-ФНП- α -терапії. Метотрексат нерідко застосовують при торпідному до НПЗП і сульфасалазину периферичному артриті.

Метотрексат рекомендований дозою від 10 до 15–20 мг на тиждень у поєднанні з прийманням фолієвої кислоти (за винятком дня приймання метотрексату). У разі непереносимості метотрексату хворому можуть призначити лефлуномід (араву) 20 мг/добу після триденного приймання дози 100 мг/добу 3 дні.

Анти-ФНП- α -терапія доцільна пацієнтам із персистувальною високою активністю захворювання й неефективністю інших методів лікування відповідно до рекомендацій ASAS.

Показання для призначення інгібіторів ФНП- α :

– активна фаза захворювання впродовж більше ніж 4 тижнів, BASDAI \geq 4;

– висновок ревматолога щодо необхідності початку терапії інгібіторами ФНП- α . Спеціаліст, який має досвід застосування інгібіторів ФНП- α , враховує клінічні дані (анамнез, статус), рівень показників гострофазового запалення або дані візуалізації (рентгенологічні (швидке прогресування) або МРТ-ознаки запалення), аналізує варіанти перебігу й прогноз.

Ефективність інфліксимабу, етанерцепту та адаліумабу (зокрема, довготривала) приблизно однакова, хоча цілеспрямовано ці препарати не порівнювали. Ефективність усіх анти-ФНП-препаратів у ранній (дорентгенологічній) стадії АС трохи вища, ніж у розгорнутій. Інгібітори ФНП- α істотно зменшують запальний набряк у тілах хребців, що підтверджує МРТ. У разі відсутності покращання упродовж 12 тижнів лікування блокаторами ФНП потрібно припинити.

Хірургічне лікування

Протезування суглобів – один із методів лікування пацієнтів, зокрема молодих, із рентгенологічними ознаками вираженого ураження кульшових суглобів, що поєднується з інтенсивним болем і функціональними порушеннями. Хірургічна корекція хребта (коригувальна остеотомія) доцільна в окремих випадках. Протезування кульшових і колінних суглобів варто проводити своєчасно (до розвитку повного анкілозу суглоба), тому що після цього збільшуються час проведення операції й тривалість необхідної післяопераційної реабілітації пацієнтів.

Прогноз. Ризик інвалідності при АС обумовлюють такі

фактори: перебіг хвороби (при швидкопрогресуючому АС ризик зростає в 7 разів), регулярність та якість терапії (в разі епізодичного лікування – в 2,4 раза), виражена активність і її тривалість (у 2,2 раза), рентгенологічна стадія АС.

Завдяки рано встановленому діагнозу й адекватному лікуванню хворі на АС тривалий час можуть зберігати працездатність. Унаслідок швидкого прогресування захворювання, рецидивного перебігу, неадекватного лікування й резистентності до терапії в пацієнтів із хворобою Бехтерева формується стійка втрата працездатності. Прогноз при АС здебільшого сприятливий для життя, за винятком розвитку амілоїдозу нирок, що може призвести до формування ниркової недостатності.

Розділ 8 ПОДАГРА

Подагра – це хронічне системне захворювання внаслідок порушення пуринового обміну, що призводить до підвищення вмісту сечової кислоти в крові (гіперурикемії) й відкладення кристалів уратів (натрієвої солі сечової кислоти) в різних тканинах опорно-рухового апарату та внутрішніх органах із розвитком вторинних реактивних запальних змін.

Епідеміологія. Поширеність подагри в Україні – 5–28 випадків на 1 000 чоловіків і 0,2 випадка на 1 000 жінок. Водночас до 70 років чоловіки хворіють на подагру в 20 разів частіше, ніж жінки. Серед чоловіків 55–65 років частота подагри становить 4,3–6,1 %. Найвищий рівень захворюваності в чоловіків – після 40–50 років, а в жінок – у період менопаузи, після 60 років.

Етіопатогенез. Подагра – мультифакторна хвороба, розвиток якої пов'язаний із генетичними чинниками та дією зовнішніх (насамперед, способу життя) факторів. Ризик подагри зростає з віком пацієнта й вмістом сечової кислоти в крові. В основі розвитку подагри лежить уратний дисметаболізм, що призводить до збільшення вмісту сечової кислоти в сироватці крові (гіперурикемії) та відкладення її солей (уратів) в органах і тканинах. Гіперурикемія й подагра можуть бути первинними та вторинними, а кожна з них – метаболічною, нирковою, змішаною.

Відповідно до рекомендацій Європейської антиревматичної ліги гіперурикемією вважають вміст сироваткової сечової кислоти, що перевищує 0,36 ммоль/л (6,0 мг/дл).

Первинна гіперурикемія спричинена генетичними дефектами ферментної системи синтезу сечової кислоти й проявляється клінічно внаслідок дії екзогенних факторів, пов'язаних зі стилем життя (висококалорійною їжею, недостатньою фізичною активністю, надмірним вживанням продуктів із пуриновими основами, зловживанням алкоголем).

Вторинна гіперурикемія розвивається на тлі набутих захворювань (мієло- й лімфопроліферативних синдромів, поліцитемії, злюкисних пухлин, псоріазу, ожиріння, глікогенозів). Гіперурикемія може виникати внаслідок не лише підвищеного продукування (10 % пацієнтів), а й зниження ниркової екскреції

сечової кислоти (90 %). Фактори, що сприяють зниженню ниркової екскреції уратів: генетичні (полікістоз нирок, хвороба Дауна), екзогенні (голодування, етанол, діуретики (тіазидні, петлеві), аспірин, циклоспорин, етамбутол, нікотинова кислота, леводопа, теофілін, диданозин), супутні захворювання (дегідратація/гіповолемія, хронічна ниркова недостатність, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, ожиріння, кетоацидоз, гіпотиреоз, гіперпаратиреоїдизм, саркоїдоз).

Гіперурикемії недостатньо для розвитку подагри, тому що лише 10 % пацієнтів із гіперурикемією страждають на подагру. Подагру, крім гіперурикемії, спричиняють додаткові чинники, що призводять до утворення й відкладення уратних кристалів у тканинах із подальшим розвитком запалення: недостатня васкуляризація тканин (сухожиль, хрящів, зв'язок), висока концентрація уратів, локальна температура (переохолодження периферичних суглобів сприяє утворенню мікротофусів), рН (за кислих значень рН урати кристалізуються, а в лужному середовищі розчинність сечової кислоти підвищується). Отже, в розвитку подагри можна виділити 4 основні фази:

- 1) гіперурикемію й накопичення уратів в організмі;
- 2) відкладення уратів у тканинах;
- 3) гостре подагричне запалення;
- 4) хронічне подагричне запалення.

Цим фазам відповідають клінічні стадії хвороби. Важливі клінічні асоціації гіперурикемії й подагри з артеріальною гіпертензією, атеросклерозом, ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, цукровим діабетом, нефро- та холелітазом тощо.

Клінічну класифікацію подагри затвердили на об'єднаному Пленумі ревматологів та ортопедів-травматологів України в 2003 р.

1. Клінічні стадії:

- гострий подагричний артрит;
- міжпадова (інтервальна) подагра;
- хронічний подагричний артрит (загострення, ремісія);
- хронічний тофусний артрит.

2. Рентгенологічні стадії ураження суглобів:

- 1) I – великі кісти (тофуси) в субхондральній кістці й більш глибоких шарах, інколи ущільнення м'яких тканин;

2) II – великі кісти поблизу суглоба та дрібні ерозії суглобових поверхонь, постійне ущільнення навколосуглобових м'яких тканин, інколи з кальцифікатами;

3) III – великі ерозії (принаймні 1/3 суглобової поверхні), остеоліз епіфізів, значне ущільнення м'яких тканин із кальцієвими депозитами.

3. *Ступені функціональної недостатності:*

а) 0 – збережена;

б) I – збережена професійна здатність;

в) II – утрачена професійна здатність;

г) III – утрачена здатність до самообслуговування.

Ускладнення: нефролітіаз, подагрична нефропатія.

Клінічна картина

Варіанти дебюту подагри:

– класичний гострий напад (у 50–80 % хворих);

– підгостра форма;

– ревматоїдоподібна форма;

– псевдофлегмонозна форма;

– перебіг, подібний до реактивного артрити (у 5 % пацієнтів);

– малосимптомна (абортивна) форма;

– астенична форма;

– позасуглобова форма.

Гострий подагричний артрит зазвичай виникає внаслідок впливу провокуючого фактора на тлі стійкої й тривалої гіперурикемії. Напад може розвинутися після попередніх невизначених відчуттів у суглобі, загального нездужання, розладів емоційного стану та сну, диспепсії, лихоманки, ознобу. Типовий раптовий початок уночі: надзвичайно різкий біль частіше в I плеснофаланговому суглобі, що швидко наростає до нестерпного, припухлість, яскрава гіперемія й блиск шкіри над суглобом, іноді лихоманка, підвищення температури тіла. Часто уражені інші суглоби нижніх кінцівок: плеснофалангові, передплеснові, рідше гомілковостопні, колінні. Особливість гострого подагричного артрити – швидкий регрес симптомів ураження суглобу й повне відновлення його функцій. Нерідко розвивається періартикулярна форма з локалізацією в сухожилках, бурсах та інтактних суглобах – гострий подагричний бурсит із типовим залученням надколінкової

чи ліктьової сумки. Менш характерні для подагри артрити суглобів верхніх кінцівок: ліктьових, променезап'ясткових, дрібних суглобів кисті. Дуже рідко подагричний артрит уражає плечові, груднино-ключичні, кульшові, скронево-нижньощелепні суглоби, ілеосакральні зчленування та суглоби хребта.

Міжнападна (інтервальна) подагра – це проміжки часу між нападами артритів, що без лікування з часом зменшуються, залучається все більше суглобів.

Хронічний подагричний артрит розвивається через 1–30 років після дебюту хвороби (темпи прогресування залежать від ступеня гіперурикемії й ураження нирок) і поєднує суглобовий синдром, утворення тофусів та позасуглобових проявів (вісцеропатій).

Особливість суглобового синдрому – його перехід з олігоартритичної форми в поліартритичну. Хворі скаржаться на постійний біль, обмеження рухів у суглобах. Це зумовлено припухлістю, деформацією суглобів, підвивихами, анкілозами й контрактурами, синовіальним випотом.

Тофуси – це відкладення уратів під шкірою з утворенням щільних, чітко обмежених вузлів, що виступають над поверхнею шкіри. Тофуси безболісні, містять білу сироподібну масу з урату натрію. Розміри тофусів – від горошини до невеликого яблука, інколи вони зливаються, утворюючи конгломерати. Основна локалізація тофусів – вушна раковина, суглоби кистей і стоп, ліктьові та колінні суглоби. Рідше тофуси виникають на повіках, склерах, крилах носа.

Основні органи-мішені при подагрі – нирки, хоча можливе ураження шлунково-кишкового тракту, клапанів серця, нервової системи, легень, печінки, очей.

Подагрична нефропатія (подагрична нирка) – найбільш тяжка вісцеропатія, що часто визначає термінальну стадію захворювання та є причиною смерті в 25–41 % хворих. Її розвиток пов'язаний із відкладанням кристалів сечової кислоти в тканинах нирок і судинах, а також надлишковим функціональним навантаженням (посиленням канальцевої екскреції), що призводить до ниркової декомпенсації. Ураження судин і паренхіми нирок спричиняє виникнення гломерулосклерозу й нефросклерозу з розвитком симптоматичної гіпертензії та ниркової недостатності.

У дебюті подагри (а іноді й до початку її клінічних проявів) з'являються лейкоцитурія, протеїнурія, мікрогематурія, ознаки ниркової недостатності: зменшення щільності сечі, ізогіпостенурія, нирково-кам'яна хвороба. Інші прояви подагричної нефропатії – інтерстиціальний нефрит, пієліт, нефросклероз – з'являються пізніше.

Перебіги подагри. У разі легкого перебігу подагри впродовж року не більше ніж 1–2 напади артриту, залучені максимум 2 суглоби, немає рентгенологічних ознак суглобової деструкції, а тофуси поодинокі. Середньоважкому перебігу властиві 4–5 нападів на рік, ураження 2–4 суглобів, помірна кістково-суглобова деструкція, множинні тофуси й нефролітіаз. У разі важкого перебігу щонайменше 5 нападів артриту впродовж року, поліартрит із вираженою кістково-суглобовою деструкцією, численні великі тофуси й виражена нефропатія.

Параклінічні дослідження. Під час подагричного нападу в периферичній крові з'являється лейкоцитоз, зростає вміст СРБ, поступово збільшується ШОЕ, можливий сечовий синдром.

Для підтвердження патогенетичної форми гіперурикемії й подагри визначають рівень добової уратурії на тлі додержання пацієнтом звичайної дієти. Високий вміст уратів у добовій сечі (понад 800 мг або понад 3,6 ммоль/л) і нормальний кліренс сечової кислоти виявляють у разі її надмірного утворення. Уратурія, менша за 800 мг (чи до 3,6 ммоль/л), та незначне зниження кліренсу сечової кислоти (7–8 мл/хв) свідчать про порушення екскреції сечової кислоти. Нирковій гіперурикемії характерна низька добова уратурія (до 300 мг чи до 1,8 ммоль/л) і зниження кліренсу сечової кислоти до 3–3,5 мл/хв. Проводять рентгенографію уражених суглобів, аналіз синовіальної рідини, біопсію підшкірних тофусів.

Діагностичні критерії подагри

У 2015 р. Американська колегія ревматологів (ACR) спільно з Європейською антиревматичною лігою (EULAR) розробила оновлені класифікаційні критерії подагри. Діагноз вважають достовірним, якщо сума за наведеними нижче критеріями – 8 балів (максимум – 23). Необхідно зазначити, що на початку захворювання немає рентгенологічних даних для підтвердження діагнозу подагричного артриту. Рентгенологічне

обстеження доцільно проводити хворим на подагру з тривалістю хвороби, довшою за 5 років, тому що через цей час з'являються відповідні діагностичні рентгенологічні зміни.

Рання діагностика подагричного артриту повинна базуватися на клінічних проявах із лабораторними підтвердженнями. Лабораторні методи дослідження допомагають виявити запальний процес порушення білкового обміну; оцінити ступінь і динаміку його активності, ефективність лікування, стійкість ремісії; провести диференціальну діагностику інших хвороб суглобів.

Таблиця 8.1 – Діагностичні критерії подагри (ACR/EULAR, 2015 р.)

Класифікаційний критерій подагри	Категорія	Бали
1	2	3
Крок 1. Критерії включення (наведені нижче критерії застосовують лише в разі їх наявності)	Щонайменше один епізод набряку, болючості чи підвищеної чутливості в периферійному суглобі або синовіальній оболонці	
Крок 2. Достатні критерії (в разі їх виявлення можна класифікувати подагру без наведених нижче критеріїв)	Кристали моноурату натрію в суглобі чи синовіальній оболонці (синовіальній рідині), або тофусах	
Крок 3. Критерії, застосовувані, якщо достатніх критеріїв не виявлено		
Клінічно		
Епізоди типових симптомів ураження суглоба/синовіальної оболонки ¹	Гомілковостопний суглоб або суглоби склепіння стопи (як складова епізоду моно- чи олігоартриту без залучення 1-го плеснофалангового суглоба)	1
	Залучення 1-го плеснофалангового суглоба (як частина епізоду моно- чи олігоартриту)	2

Продовження таблиці 8.1

1	2	3
Особливості симптомів минулого епізоду: еритема шкіри над ураженим суглобом (зі слів хворого чи під час оглядання лікарем);	Одна характеристика	1
Болючість під час пальпації суглобу	Дві характеристики	2
Значні труднощі під час ходьби або неможливість рухів в ураженому суглобі	Три характеристики	3
Часова характеристика минулого епізоду: дві або більше ознак незалежно від протизапального лікування		
<i>Розвиток максимального болю впродовж менше ніж 24 годин</i>	Один типовий епізод	1
<i>Зникнення симптомів упродовж 14 діб чи менше</i>	Типовий епізод, що повторюється	2
<i>Повна регресія симптомів між епізодами</i>		
Наявність тофусів – крейдоподібних підшкірних вузликів, що просвічуються під шкірою, локалізуються в типових місцях (навколо суглобів, на вушних раковинах, подушечках пальців і в ділянці сухожилків)	+	4

Продовження таблиці 8.1

Лабораторно		
Вміст сечової кислоти перевіряють уриказним методом. В ідеалі його необхідно визначати в пацієнтів, які ще не одержували уратознижувальної терапії, та через 4 тижні після початку епізоду. Потрібно вибирати найвищий показник ²	< 4 мг/дл	-4
	(240 мкмоль/л);	2
	6–8 мг/дл	3
	(360–480 мкмоль/л); 8–10 мг/дл	4
Аналіз синовіальної рідини на кристали моноурату натрію ураженого суглоба чи синовіальної рідини ³	(480–600 мкмоль/л); ≥ 10 мг/дл	
	(≥ 600 мкмоль/л)	
Методи візуалізації⁴		
Наявність депозитів кристалів моноурату натрію під час УЗД суглоба чи синовії (УЗД-критерій «подвійного контуру») ⁵ чи виявлення кристалів моноурату натрію під час дослідження за допомогою двохенергетичної КТ ⁶	+	4
Рентгенологічні ознаки ураження суглобів кистей і/чи стоп (виявлення щонайменше однієї ерозії) ⁷	+	4

Примітка.

1 – епізоди типових симптомів: болю, припухлості, болючості під час пальпування;

2 – якщо рівень сечової кислоти ≥ 4 мг/дл (0,24 ммоль/л), потрібно відняти 4 бали; 4–6 мг/дл (240– 360 мкмоль/л) необхідно оцінювати в 0 балів;

- 3 – якщо не проводили дослідження синовіальної рідини, потрібно оцінити в 0 балів, а якщо не виявили, варто відняти 2 бали;
- 4 – якщо методи недоступні, оцінюємо в 0 балів;
- 5 – виявлена гіперехогенна полоска на поверхні гіалінового хряща повинна зникати після зміни кута огляду;
- 6 – наявність уратів у ділянці суглоба чи периартикулярно;
- 7 – ерозію визначають як кортикальний дефект зі склеротичною облямівкою й краями, що нависають, спричиняючи міжфалангові суглоби та ознаку «крила чайки»

Класифікаційні критерії діагностики гострого подагричного артриту (1977 р.)

1. Виявлення кристалів урату натрію в синовіальній рідині.
2. Тофуси, вміст кристалів урату натрію в яких підтверджений за допомогою хімічного аналізу або поляризаційної мікроскопії, чи 6 із 12 таких ознак:
 - більше ніж один напад гострого артриту в анамнезі;
 - максимальний розвиток запалення впродовж 1-ї доби;
 - моноартикулярний тип ураження;
 - почервоніння під час нападу шкіри над суглобом;
 - біль і припухлість в 1-му плеснофаланговому суглобі;
 - однобічні напади з ураженням 1-го плеснофалангового суглоба;
 - однобічні напади з ураженням таранного суглоба;
 - вузликіві утворення, подібні до тофусів;
 - гіперурикемія;
 - асиметрична припухлість суглоба, виявлена рентгенологічним дослідженням;
 - субкортикальні кісти без ерозій за даними рентгенологічного дослідження;
 - негативні результати бактеріологічного дослідження суглобової рідини під час нападу артриту.

У дебюті подагри діагностують не менше ніж 5 із зазначених ознак.

Приклади формулювання діагнозу

1. Первинна подагра, гострий подагричний артрит, I напад з ураженням великого пальця правої стопи, II рентгенологічна стадія, ФНС II ступеня.

2. Первинна подагра, хронічний подагричний артрит, фаза загострення, II рентгенологічна стадія, ФНС I ступеня. Нефролітіаз.

3. Первинна подагра, хронічний артрит із тофусами на вушних раковинах, повіках, III рентгенологічна стадія, подагрична нефропатія, ФНС III ступеня.

4. Гіпертонічна хвороба II ступеня, кардіоваскулярний ризик IV. Первинна зморщена нирка, вторинна медикаментозно зумовлена гіперурикемія, ХНН II ступеня.

Подагра передбачає лікування гострого подагричного артрити, нормалізацію урикемії, запобігання рецидивам артрити, утворенню тофусів, уратним конкрементам у нирках, лікування хронічного артрити, відновлення функції суглобів, а також лікування станів, асоційованих із подагрою (метаболічного синдрому, ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії). Для лікування подагри застосовують немедикаментозні, медикаментозні, сорбційні, хірургічні, санаторно-курортні методи.

Основні положення

1. Лікування ожиріння (за наявності): низькокалорійна дієта з різким обмеженням вуглеводів, підвищення фізичної активності, виявлення можливих факторів і хвороб, що сприяють ожирінню (гіпотиреозу, депресії, цукровому діабету 2-го типу).

2. Нормалізація рівня урикемії: низькопуринова дієта, вживання великої кількості рідини, фітотерапія.

3. Усунення факторів ризику подагри: зменшення вживання алкоголю (особливо пива, що містить велику кількість пуринової сполуки гуанозину), тому що він спричиняє утворення уратів, підвищує вміст молочної кислоти, що гальмує виведення уратів нирками.

4. Режимні заходи: уникати переохолодження суглобів, додержуватися режиму дня.

5. Відмінення препаратів, що сприяють гіперурикемії (тіазидних і петлевих діуретиків) та ожирінню (гіпоглікемічних препаратів, що стимулюють утворення інсуліну, заміна їх метформіном).

6. Відмінення препаратів, що підвищують вміст сечової кислоти. Для кращого запам'ятовування заборонених препаратів застосовують мнемонічне словосполучення «CAN'T LEAP» («не

можу подолати»):

- С – циклоспорин;
- А – алкоголь;
- Н – нікотинова кислота;
- Т – тіазидні діуретики;
- L – лазикс та інші петльові діуретики;
- Е – етамбутол;
- А – аспірин (дозволені лише малі дози);
- Р – піразинамід.

Як антигіпертензивний засіб показаний лозартан, що збільшує екскрецію сечової кислоти на 5–20 %; як сечогінний – індапамід, що на відміну від тіазидних і петлевих діуретиків не значно впливає на вміст сечової кислоти, глюкози та ліпідний склад крові.

Дієта повинна бути малокалорійною й низьковуглеводною. Не можна вживати продуктів, насичених пуринами: субпродуктів (серця, нирок, печінки, язика), м'яса молодих тварин, жирних сортів м'яса й риби, консервованих та копчених м'ясних і рибних продуктів, гострих та солоних сирів, червоного м'яса й продуктів з нього, супів на м'ясному, курячому, рибному, грибному бульйонах; бобових (сочевиці, горошку, бобів, квасолі, сої); шавлю, шпинату, ревеню, цвітної капусти; малини, інжиру, шоколаду, какао, міцного чаю, кави. М'ясо й риба дозволені не частіше ніж 2 рази на тиждень і лише вареними. Заборонений алкоголь. Не повинно бути повного голодування, що призводить до підвищення рівня сечової кислоти в крові й зростання ризику гострих нападів подагри. Режим харчування: 4–5 разів на день в один і той самий час. Якщо немає протипоказань, варто вживати до 2–3 літрів рідини (бажано лужних мінеральних вод). Ступінь гідратації можна оцінювати за кількістю добової сечі: її повинно бути не менше ніж 1,5 л, а при сечокам'яній хворобі – не менше за 2 літри. У разі посиленої дегідратації (під час фізичної роботи, в сауні) потрібно збільшувати обсяг випитої рідини.

Лікування подагри залежно від стадії

Безсимптомна гіперурикемія. На сьогодні немає даних про необхідність проведення медикаментозної терапії для підтримання нормоурикемії в таких пацієнтів. Основний метод

терапії – лікування супутніх захворювань, корегування раціону й способу життя. Виняток – профілактика гострої сечокислої нефропатії у хворих зі злоякісними новоутвореннями в разі призначення цитостатиків і високий ступінь гіперурикемії (концентрація сечової кислоти в сироватці крові > 12 мг/дл або 720 мкмоль/л). Близько 50 % пацієнтів, у яких такий високий вміст сечової кислоти в крові, страждають на уратний нефролітіаз, а ймовірність розвитку подагри в них збільшена вдвічі.

Лікування гострого подагричного артриту згідно з оновленими рекомендаціями (EULAR, 2016 р.)

Мета лікування – швидке й безпечне усунення гострого запалення.

Лікування гострого нападу потрібно починати якомога раніше. Якщо пацієнт знає про своє захворювання та добре інформований лікарем, він повинен починати лікування самостійно в разі появи перших типових симптомів. Вибір препаратів базується на протипоказаннях до тієї чи іншої терапії, досвіді пацієнта щодо застосування препаратів, часу від початку нападу (загострення), кількості й величини уражених суглобів.

1. Загальні рекомендації для пом'якшення проявів суглобового синдрому: повний спокій, піднесене положення кінцівки. Вживання достатньої кількості рідини (2–3 л на день, якщо немає протипоказань до навантаження рідиною) – лужних розчинів, суворе додержання малопуринової дієти.

2. Медикаментозна терапія. Для лікування гострого подагричного артриту необхідна комплексна терапія, особливо в разі ураження декількох суглобів одночасно. Для цього застосовують колхіцин низькими дозами в комбінації з НПЗП або ГК (внутрішньосуглобово чи перорально). У складі комплексної терапії пацієнтам із захворюванням травного тракту потрібно застосовувати інгібітори протонної помпи (омепразол, рабепразол, пантопразол).

1. НПЗП – препарати вибору в терапії гострого подагричного артриту:

- ібупрофен 800 мг 2–3 рази на добу;
- диклофенак 100–150 мг/добу, іноді до 200 мг/добу (100 мг диклофенаку з повільним вивільненням двічі на добу);
- німесил 100 мг двічі на день;

– целекоксиб 400 мг + 200 мг у 1-й день, 400 мг на добу в наступні дні;

– еторикоксиб 120 мг на добу.

Варто пам'ятати, що не можна призначати НПЗП у разі активних ерозивно-виразкових уражень травного тракту, ниркової недостатності.

2. Колхіцин ефективний за умови застосування до 12 годин від початку загострення. Його необхідно призначати низькими дозами (1 мг перорально + 0,5 мг у 1-й день). Високі дози колхіцину не збільшують ефективності лікування, а призводять до розвитку побічних ефектів. Не призначають колхіцин пацієнтам, які вживають сильні інгібітори СYP3A4: кларитроміцин, циклоспорин, кетоконазол, ритонавір, верапаміл; хворим із вираженими порушеннями функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв).

3. ГК. За наявності протипоказань до препаратів групи НПЗП (активних виразково-ерозивних захворювань травного тракту, пригнічення кісткового мозку, схильності до кровоточивості) або якщо напад подагри стійкий, для пригнічення запальної реакції застосовують ГК (внутрішньосуглобово при ураженні великих суглобів чи моноартриті, перорально дозою 30–35 мг преднізолону на добу впродовж 5 днів).

4. Для лікування пацієнтів із частими загостреннями за наявності протипоказань і/або неефективності НПЗП, колхіцину, ГК для купірування гострого нападу подагри можливе застосування препаратів, що блокують IL-1 (канакінумабу 150 мг підшкірно 1 раз).

5. Під час кожного загострення потрібно розглядати необхідність початку урикознижувальної терапії.

Місцево під час гострого нападу подагри можна застосовувати аплікації льоду, 50 %-диметилсульфоксиду з новокаїном, криоаерозоль, НПЗП або ГК.

Базисна антигіперурикемічна терапія спрямована на зменшення вмісту сечової кислоти та її солей в організмі й попередження їх відкладення в тканинах дієтичним харчуванням, фітотерапією, фармакотерапією (урикодепресивними, урикозуричними й уриколітичними засобами), а також проведенням ентеросорбції.

Перед призначенням антиподагричних засобів необхідно встановити тип порушення пуринового обміну (метаболічний, нирковий, змішаний).

Принципи застосування антигіперурикемічних препаратів

1. Не починати лікування під час гострого нападу.
2. Приймати препарати тривало (роками).
3. Необхідно враховувати тип порушення пуринового обміну. Якщо він не встановлений, варто застосовувати урикодепресанти, але не урикозуричні засоби.

4. Підтримувати добовий діурез, не менше ніж 2 л, споживати не менше за 2,5 л на добу рідини (оптимально, лужних мінеральних вод) .

5. У перші дні лікування доцільно проводити профілактику суглобових кризів колхіцином 1 мг на добу або НПЗП: целекоксибом, німесулідом, диклофенаком.

6. Пацієнтам із метаболічним типом подагри призначають блокатори утворення сечової кислоти, а при нирковому типі подагри – урикозуричні препарати.

До **урикодепресантів** належить алопуринол, що гальмує ксантиноксидазу, пригнічує перетворення гіпоксантину в ксантин і таким способом зменшує синтезу сечової кислоти.

Лікування алопуринолом доцільне:

- 1) у разі частих нападів подагричного артрити (≥ 2 разів на рік);

- 2) за наявності клінічних і рентгенологічних ознак хронічного подагричного артрити;

- 3) при вираженій гіперурикемії (вмісті сечової кислоти понад 0,48 ммоль/л);

- 4) за наявності тофусів;

- 5) при супутніх ХНН (після зниження дози засобу), АГ, ІХС, ХСН;

- б) пацієнтам до 40 років відразу після встановлення діагнозу;

- 7) при гострій сечокислий нефропатії – ускладненні фармако- чи радіотерапії пухлин;

- 8) хворим з уратним нефролітіазом, тому що алопуринол сприяє розчиненню каменів.

Рекомендоване поступове підвищення дози, що дає можливість уникнути ймовірного загострення артриту, зменшити токсичний вплив на організм і підібрати оптимальну для кожного пацієнта дозу препарату. Необхідно починати терапію з призначення алопуринолу невисокими дозами 50–100 мг на добу з поступовим їх підвищенням на 100 мг кожні 2–4 тижні (цільова доза – від 100 до 800 мг) із контролюванням вмісту сечової кислоти в крові кожні 2 тижні до досягнення рівня, нижчого за 360 мкмоль/л. Досягнення нижчих рівнів сечової кислоти для забезпечення розчинення кристалів сечової кислоти рекомендоване пацієнтам із тяжким перебігом подагри (тофусами, хронічною артропатією, частими нападами). Якщо доза алопуринолу перевищує 300 мг, його призначають у кілька приймань, водночас за одне приймання не більше ніж 200 мг. Стійка нормалізація урикемії частіше настає через 4–6 місяців, після чого доцільно призначити препарат дозою, що не повинна перевищувати 100 мг на добу.

Для профілактики гострих нападів на початку приймання алопуринолу, зумовлених мобілізацією уратів із тканин, одночасно необхідно призначити низькі дози НПЗП чи колхіцин перорально 0,6 мг 1–2 рази на добу. Необхідно підтримувати діурез на рівні, не меншому за 2 л на добу, реакція сечі повинна бути нейтральною. Дозу препарату призначають з урахуванням кліренсу креатиніну. За його значення, нижчого ніж 30 мл/хв, дозу алопуринолу доцільно знизити до 50–100 мг/добу, щоб запобігти розвитку побічних ефектів.

Приймання алопуринолу може мати побічні ефекти, що найчастіше розвиваються в осіб зі зниженою функцією нирок: еритематозний десквамативний висип аж до тяжкого токсичного епідермального некрозу, лихоманку, гепатит, еозинофілію, погіршення функції нирок, диспепсичні розлади (препарат рекомендують приймати після їди).

Крім алопуринолу, високоефективний уратознижувальний засіб – *фебуксостат* (аденурик) – сильний селективний інгібітор ксантиноксидази, що має певні переваги над алопуринолом щодо досягнення цільового рівня сечової кислоти й зниження її концентрації. Його призначають дозами 8–120 мг/добу в разі неможливості досягнути цільового значення сечової кислоти

алопуринолом або його непереносимості. Фебуксостат більш ефективний для лікування пацієнтів із ХХН, ніж алопуринол. Приймання дозами, підібраними відповідно до кліренсу креатиніну, цій групі хворих не протипоказане.

Пацієнтам із важким перебігом хронічної тофусної подагри призначають *пеглотиказу* (8 мг кожні 2 тижні) – пегільовану уриказу, синтезовану генетично модифікованим штамом *Escherichia coli*, що каталізує окиснення сечової кислоти в алантоїн (кінцевий продукт із більшою розчинністю), – у разі неможливості досягнення цільових значень сечової кислоти за допомогою приймання максимальних доз препаратів, зокрема комбінації інгібітора ксантиноксидази й урикозуричного препарату. Пеглотиказа визнана потужним уратознижувальним препаратом для лікування рефрактерної подагри.

Застосування **урикозуричних засобів** обмежене: їх призначають при нирковому типі гіперурикемії з недостатнім виведенням сечової кислоти, але лише за відсутності ХНН, уролітіазу, хвороб печінки й ШКТ. Найбільш часто застосовують *бензбромарон* і *бензйодарон*.

Бензбромарон призначають 50–100 мг 1 раз на добу.

Антуран (сульфінпіразон) ефективний від 0,2 до 0,6 г/добу за 2–4 приймання впродовж 2–6 місяців. Першу дозу приймають рано вранці, останню – пізно ввечері. Клінічний ефект настає за 2–4 місяці після початку лікування.

Пробенецид застосовують упродовж першого тижня 0,25 г двічі на добу (рідше 0,5 г одноразово). Якщо ефект недостатній, за 3–4 дні дозу починають збільшувати щотижня на 0,5 г. У міжнападний період інтервальної й хронічної подагри доцільна підтримувальна терапія *бенемідом* (0,25 г 1–2 рази на день).

Етамід приймають 0,35–0,7 г 4 рази на добу впродовж 10–12 днів, потім роблять перерву на 5–7 днів (на рік потрібні 3–4 такі курси).

Прогноз залежить від ураження нирок і серцево-судинної системи. Прогностично несприятливі фактори: вік до 30 років, стійка гіперурикемія (понад 0,6 ммоль/л) і гіперуричезія (понад 1 100 мг/добу), нефролітіаз із інфекціями сечо-видільних шляхів, супутні цукровий діабет та артеріальна гіпертензія. У разі вчасної діагностики й лікуванні прогноз сприятливий.

Розділ 9 ОСТЕОАРТРОЗ

Остеоартроз (ОА) – гетерогенна група захворювань різної етіології з подібними біологічними, морфологічними, клінічними проявами в основі яких – ураження всіх компонентів суглоба, насамперед хряща, а також субхондральної кістки, синовільної оболонки, зв'язок, капсули й м'язів, що оточують суглоб.

Епідеміологія. ОА – найчастіше захворювання суглобів у багатьох популяціях земної кулі, на яке зазвичай страждають особи, старші за 40 років. Жінки хворіють на ОА майже вдвічі частіше, ніж чоловіки, особливо після менопаузи. Захворюваність на ОА в Україні становить 500 випадків на 100 000 населення. Важливу роль у виникненні ОА відіграють спадкові чинники: частота ОА в сім'ях хворих на ОА вдвічі вища, ніж у популяції.

Етіологія. За сучасними даними, причина ОА – первинне (генетично зумовлене) дегенерування суглобового хряща із супутніми деструктивними змінами епіфізів зчленованих кісток, що можна пояснити дисбалансом між механічним навантаженням на суглобову поверхню хряща й можливістю компенсування цього навантаження.

На розвиток вторинних дегенеративних змін суглобового хряща можуть одночасно впливати декілька чинників: функціональні перевантаження (професійні, побутові, спортивні) з мікротравмуванням хряща; травми суглобів; інфекційні й неспецифічні запалення суглобів; дисплазії, що призводять до порушення конгруентності суглобових поверхонь; порушення статики (плоскостопість, викривлення хребта тощо); хронічний гемартроз; метаболічні захворювання (подагра, хондрокальциноз, ожиріння, гемохроматоз, алкаптонурія, хвороба Вільсона тощо); ішемія кістки й остеонекроз; остеодистрофія (хвороба Педжета); нервові порушення з утратою чутливості; ендокринні порушення (акромегалія, гіперпаратироз, цукровий діабет, аменорея); спадкова схильність (вузликосий поліостеоартроз).

Патогенез

Розвиток ОА – наслідок поєднаної дії багатьох факторів, тому можна стверджувати, що в частини пацієнтів певні з них

можуть домінувати, визначаючи формування особливих варіантів ОА.

Метаболічний варіант ОА діагностують у хворих з ожирінням, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2-го типу й дисліпідемією. Насамперед асоціацію ОА великих суглобів та ожиріння пояснюють підвищенням механічного навантаження на хрящ, що призводить до його прискореної деградації. З іншого боку, жирову тканину розглядають як ендокринну, здатну виділяти розчинні медіатори (адипонектин, лептин і вісфатин) у системну циркуляцію. Ці медіатори беруть участь в регулюванні метаболізму глюкози й адипоцитів, а також у формуванні імунної та запальної відповідей. Вони індукують активування хондроцитів, подібне до того, що виникає внаслідок механічного навантаження й продукування прозапальних цитокінів, характерного для ураження як великих суглобів, так і для суглобів кистей.

Глюкоза необхідна для нормального метаболізму хондроцитів, проте її надмірна кількість при інсулінорезистентності може порушувати метаболічні процеси в цих клітинах, підвищувати продукування реактивних кисневих радикалів, що посилюють деградацію суглобового хряща. Ожиріння також спричиняє розвиток коморбідних захворювань, що, у свою чергу, можуть підвищувати ризик виникнення ОА.

Запалення – один із ключових чинників патогенезу ОА, що сприяє розвитку клінічної симптоматики захворювання. До запального варіанта передусім належить ерозивний ОА суглобів кистей із вираженими запальними змінами. Для нього характерні припухлість і гіперемія суглобів у поєднанні з інтенсивним болем, скутістю й функціональними порушеннями.

Хронічний синовіїт у хворих на ОА – важлива причина болю й порушення функції великих суглобів. В синовіальній рідині хворих на ОА можуть виявляти прозапальні цитокіни та інші медіатори запалення, вироблені в синовіальній оболонці й хондроцитах.

Розвиток травматичного варіанта ОА спричиняють порушення біомеханіки суглоба внаслідок травми або вроджених особливостей будови опорно-рухового апарату. Надмірне навантаження на суглобовий хрящ активує хондроцити з

вивільненням матричних металопротеїназ і прозапальних цитокінів, що призводить до зниження міцності й появи механічних дефектів хряща. Відбувається розволокнення його поверхневих відділів, потім з'являються тріщини, починається фрагментація. Фрагменти колагену II типу індукують запальну відповідь синовіальної оболонки. У свою чергу, прозапальні медіатори, вивільнені під час цього, можуть посилювати процеси деградації хряща.

Зміни субхондральної кістки при ОА проявляються розвитком субхондрального остеосклерозу й формуванням остеофітів, що часто передують першим змінам у суглобовому хрящі. Це пояснюють підвищенням активності остеокластів, посиленням резорбції кістки й уповільненням процесів кісткоутворення. Прискорення метаболічних процесів призводить до неповноцінної мінералізації кісткової тканини й порушення її біомеханічних властивостей. Унаслідок порушення функції остеобластів та остеокластів збільшується продукування прозапальних цитокінів, факторів росту, простагландинів, лейкотрієнів, що надходять у суглобовий хрящ і спричиняють його деградацію.

Зазвичай у значної частини пацієнтів один із вищезазначених патогенетичних факторів основний, тобто визначає характер перебігу захворювання. Згадані варіанти ОА також можуть бути етапами його розвитку в одного пацієнта. Так, на ранній стадії може переважати перевантаження хряща з підвищенням активності протеаз, пізніше – наростання активності метаболічних процесів у субхондральній кістці, а на наступному етапі – хронічний запальний процес.

Клінічна картина

Основний клінічний прояв ОА – біль внаслідок різних причин.

1. Ноцицептивний біль. Саме ця причина болювого синдрому – чинник, що обмежує активність пацієнтів і призводить до формування «больової поведінки» (синдрому хронічного болю).

2. Ураження кісткових структур. Відбувається поступове деградацію й зниження синтезу матриксу хряща, втрачання ним амортизаційних властивостей, порушення

балансу кісткового обміну кістки з розвитком остеофітів. Механічний тиск на кістку, що оголюється, – причина болю під час фізичних навантажень.

Таблиця 9.1. – Клінічна класифікація ОА (АРУ, 2004 р.)

Первинний (ідіопатичний)	А. Локалізований (менше ніж 3 суглоби)	1) суглоби кисті; 2) суглоби стопи; 3) колінні суглоби; 4) кульшові суглоби; 5) хребет; 6) інші суглоби
	Б. Генералізований (більше за 3 суглоби)	1. З ураженням дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів (вузликми Гебердена, Бушара). 2. З ураженням великих суглобів. 3. Ерозивний
Вторинний	А. Посттравматичний роджені, набуті чи ендемічні захворювання (хвороба Пертеса, синдром гіпермобільності)	
	В. Метаболічні хвороби	Охроноз, гемохроматоз, хвороба Вільсона, хвороба Гоше
	Г. Ендокринопатії	Акромегалія, гіперпаратиреоз, цукровий діабет, гіпотиреоз
	Д. Хвороба відкладання кальцію (фосфату кальцію, гідроксилапатиту)	
	Е. Нейропатії (хвороба Шарко)	
	Ж. Інші захворювання (аваскулярний некроз, ревматоїдний артрит, хвороба Педжета та ін.)	
	0 – змін немає	
Рентгенологічні стадії (за J. H. Kellgren, J. S. Lawrence)	I – сумнівні рентгенознаки	
	II – мінімальні зміни (незначне звуження суглобової щілини, субхондральний остеоосклероз, поодинокі остеофіти)	
	III – помірні прояви (помірне звуження суглобової щілини, множинні остеофіти)	
	IV – виражені зміни (суглобова щілина майже не простежується, грубі остеофіти)	
Синовійт	– із синовійтом; – без синовійту	
ФНС	ФНС 0 – працездатність збережена	
	ФНС I – працездатність тимчасово обмежена	
	ФНС II – працездатність втрачена	
	ФНС III – пацієнт потребує сторонньої допомоги	

3. Синовіт – запальний процес у синовіальній оболонці, що призводить до ранкової скутості й болю запального характеру.

4. Судинний компонент: біль при ОА – можливий наслідок підвищення внутрішньомедулярного тиску в субхондральній кістці.

5. Периартикулярні структури: зв'язок болю з певним видом руху свідчить про ураження тканин, що оточують суглоб, наприклад унаслідок спазму периартикулярних м'язів або фіброзу суглобової капсули при ОА.

Необхідно враховувати характер, локалізацію, інтенсивність болю, фактори, що погіршують чи полегшують біль.

На ранніх стадіях ОА біль має стартовий механічний характер, тобто виникає під час рухів і минає в спокої, може з'являтися внаслідок втоми, поступово посилюється в положенні стоячи й упродовж навантаження.

На пізніх стадіях характерний постійний біль, інтенсивність і ритм якого залежать від прогресування захворювання. Біль може з'являтися під час змінювання положення тіла, залежати від факторів довкілля, таких як температура, вологість повітря, атмосферний тиск. Ці фактори можуть впливати на тиск у порожнині суглоба. У разі приєднання запального процесу й виникнення синовіїту біль посилюється, особливо вночі. З'являється ранкова скутість під час руху після періодів тривалого функціонального спокою суглоба. Здебільшого періоди скутості не перевищують 30 хвилин. Посилення запалення призводить до подовження скутості.

При ОА змінюється конфігурація суглобів. Збільшується об'єм суглоба (припухлість), що може мати дифузний чи обмежений характер. Рівномірна (дифузна) припухлість – частий симптом гострого артрити. Обмежена припухлість типова при внутрішньосуглобовому випоті, змінах поза-суглобових тканин (бурситі, тендиніті) та форми кістки.

Під час пальпування уражених суглобів можливе відчуття чужорідного тіла в порожнині суглоба – так звані «суглобові миші», властиві ОА. Внаслідок накопичення рідини з'являються флуктуації у великих суглобах: колінному, плечовому, променезап'ястковому. Під час натискання на сумку суглоба виникає хруст, клацання впродовж рухів, чутне на

відстані, – крепітація.

Вираженість болю під час пальпування характеризує індекс Річі за шкалою: 0 – немає болю; 1 – хворий каже, що пальпування болюче; 2 – хворий реагує гримасою; 3 – хворий забирає руку чи не дає пальпувати суглоб.

Упродовж прогресування захворювання скорочується амплітуда активних і пасивних рухів, виникають сухожильно-м'язові контрактури, потовщення контуру, дефігурація або деформація суглоба, атрофія навколосуглобових тканин. Згодом може розвинутися деформація кінцівок.

Для гонартрозу характерний біль під час ходьби, особливо спускання сходами. Він посилюється внаслідок згинання ніг і локалізується у внутрішній та передній частинах колінного суглоба. У 1/3–1/2 пацієнтів діагностують нестабільність суглобів і відхилення genu varum.

Коксартрозу властива іррадіація болю в сідницю, пах, коліно, його посилення під час ходьби, стихання в спокої. Рухливість у суглобі поступово обмежується, порушуються внутрішня й зовнішня ротації, з'являється так звана «качина хода».

Артроз міжфалангових суглобів частіше розвивається в жінок. У 1/3 хворих на тильній стороні дистальних міжфалангових суглобів виникають щільні безболісні вузли (вузлики Гебердена), що деформують пальці, спричиняють відхилення й згинальну контрактуру кінцевої фаланги. У 50 % таких хворих додатково з'являються подібні вузли (Бушара) із зовнішньої сторони чи по периметру проксимальних міжфалангових суглобів. Характерний симптомом – «квадратна» кисть.

Прояви поліостеоартрозу: двобічне ураження 4 і більше суглобів, насамперед колінних, кульшових, дистальних міжфалангових суглобів, рідше – суглобів великого пальця стопи й кисті, гомілковостопних суглобів; спондиліоз шийного та поперекового відділів, остеохондроз міжхребцевих дисків, різні періартрити, тендовагініти.

Для оцінювання суглобового статусу хворих на ОА, а також ефективності проведених лікувальних заходів розраховують різні індекси. Для хворих на ОА колінного або кульшового суглоба загальноприйнятий альгофункціональний індекс Лекена – опитувальний лист для самостійного заповнення пацієнтом.

Запитання поділені на три групи: біль або дискомфорт, максимальна дистанція ходьби й повсякденна активність.

Таблиця 9.2 – Альгофункціональний індекс Лекена

Показник	Бал
<i>Біль або дискомфорт</i>	
<i>Нічний біль</i>	
Лише під час руху чи в певному положенні	1
Навіть у спокої	2
<i>Ранкова скутість або біль після сну</i>	
Менше за 15 хв	1
15 хв і більше	2
Посилення болю після стояння впродовж 30 хв	2
<i>Біль виникає під час ходьби</i>	
Лише після проходження певної дистанції	1
Відразу, а потім посилюється	2
Біль чи дискомфорт під час вставання з положення сидючи	1
<i>Максимальна відстань, яку можна пройти без болю</i>	
Більша за 1 км, але з відпочинком	1
Близько 1 км	2
Від 500 до 900 м	3
Від 300 до 500 м	4
Від 100 до 300 м	5
Менша за 100 м	6
З однією палицею або милицею	1
З двома палицями чи милицями	2
<i>Труднощі в повсякденному житті</i>	
Чи можете Ви піднятися на один прогін сходів?	0–2
Чи можете Ви спуститися на один прогін сходів?	0–2
Чи можете Ви покласти що-небудь на нижню полицю шафи, стоячи на колінах?	0–2
Чи можете Ви йти нерівною дорогою?	
«Стріляючий» біль і/або раптове відчуття втрати опори в ураженій кінцівці виникає:	
• іноді;	1
• часто	2

Градації відповідей: 0 – легко, 1 – із зусиллям, 2 – неможливо.

Тяжкість гонартрозу: 1–4 – слабо виражений; 5–7 – середній; 8–10 – виражений; 11–12 – значно виражений; 12 – різко виражений.

Інший метод оцінювання суглобового статусу – розрахування індексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Зазначений тест містить 24 запитання, що характеризують вираженість болю (5 запитань), скутість (2 запитання) й функціональну активність (17 запитань).

Кожне запитання – горизонтальна пряма довжиною 10 см (0 – немає симптомів, 10 – максимально виражені симптоми). Під час опитування респондент зазначає інтенсивність того чи іншого симптому на прямій. Значення індексу WOMAC – сума відповідей на запитання, що корегують з урахуванням масштабного коефіцієнта (див. додаток А).

Діагностика ОА

Лабораторна діагностика

Специфічних лабораторних ознак ОА не виділяють.

Для диференціальної діагностики ОА, виявлення супутньої патології або можливих протипоказань до призначення препаратів рекомендують загальноприйняті лабораторні дослідження: розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням ШОЕ; визначення показників ліпідного профілю, СРБ, креатиніну й трансаміназ сироватки; загальний аналіз сечі. За потреби визначають серологічні показники (РФ, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду, антинуклеарні антитіла), сечової кислоти, HLA-B27. Із вищезазначеного при ОА в період загострення можливе підвищення рівня показників неспецифічного запалення.

Для ранньої діагностики й моніторингу лікування застосовують молекулярні маркери – продукти метаболізму хряща та кісткової тканини, наприклад С-кінцевий телопептид колагену 2-го типу сечі або суглобовий олігомерний матриксний протеїн сироватки. Проте ці методи дослідження доцільні насамперед у науковій діяльності.

Дослідження синовіальної рідини проводять лише при синовіїті. При ОА синовіальна рідина має незапальний характер.

Прозора, в'язка концентрація лейкоцитів нижча за 2 000 кл/мм³.

Інструментальна діагностика

Загальноприйнятий метод діагностики – рентгенографія. Під час оцінювання рентгенограм уражених суглобів (бажано в двох проекціях, а при ОА колінного суглоба – під навантаженням у положенні стоячи) виявляють: звуження суглобової щілини, субхондральний остеосклероз, остеофітоз. Рентгенологічну стадію захворювання визначають за класифікацією Келгрена Д. Х., Лоуренса Й. С.

Інструментальні методи візуалізації (МРТ, КТ, КТ-артрографія, остеосцинтиграфія, УЗД суглобів) дають можливість реєструвати структурні зміни хряща, меніска, субхондральної кістки, синовіальної оболонки й м'яких тканин на ранній стадії.

Критерії діагностики. Діагноз ОА встановлюють на основі клінічних і рентгенографічних критеріїв АСР.

Таблиця 9.3 – Діагностичні критерії ОА

Клінічні критерії	Клінічні, лабораторні й рентгенологічні критерії
Колінні суглоби	
1. Біль і	1. Біль та
2а. Крепітація	2. Остеофіти або
2б. Ранкова скутість < 30 хв	
2в. Вік > 38 років або	
3а. Крепітація	3а. Синовіальна рідина, характерна для ОА (чи вік > 40 років)
3б. Ранкова скутість < 30 хв	3б. Ранкова скутість < 30 хв
3в. Кісткові розростання або	3в. Крепітація
4а. Відсутність крепітації	
4б. Кісткові розростання	
Чутливість – 89 %,	Чутливість – 94 %,
Специфічність – 88 %.	Специфічність – 88 %.
1. Біль і	1. Біль і не менше ніж два критерії з трьох:
2а. Внутрішня ротація < 15°	2а. ШОЕ < 20 мм/год
2б. ШОЕ < 15 мм/год (або розгинання в кульшовому суглобі > 115°) чи	2б. Остеофіти
3а. Внутрішня ротація < 15°	2в. Звуження суглобової щілини
3б. Ранкова скутість < 60 хв	

Продовження таблиці 9.3

3в. Вік > 50 років	
3г. Біль під час внутрішньої ротації	
Чутливість – 86 %	Чутливість – 89 %
Специфічність – 75 %.	Специфічність – 91 %
Суглоби кистей	
1. Тривалий біль чи скутість	
2. Кісткові розростання в двох або більше оцінюваних суглобах із 10	
3. Менше ніж два п'ясно-фалангові суглоби припухлі	
4а. Кісткові розростання 2 та більше дистальних міжфалангових суглобів (2-й і 3-й дистальні міжфалангові суглоби можуть брати до уваги у двох критеріях – 2 та 4а)	
4б. Деформація одного чи більше оцінюваних суглобів із 10	
Чутливість – 93 %	
Специфічність – 91 %	

Примітка. * II і III – дистальні міжфалангові суглоби; II та III – проксимальні міжфалангові суглоби; I – зап'ястно-п'ястний суглоб обох кистей

Диференціальна діагностика

Анкілозивний спондилоартрит (хвороба Бехтерева).

Більшість хворих – чоловіки молодого віку. Одночасно з симптомами периферичного артриту (здебільшого симетрично ураженими гомілковостопними й колінними суглобами) виявляють обмеження рухів хребта, позитивні симптоми двобічного сакроілеїту. Характерні зміни позасуглобових тканин: бурсит, тендиніт. Можливі системні ураження: іридоцикліт, перикардит. Більше ніж 90 % хворих мають HLA-B27.

Псоріатичний артрит. Зазвичай виявляють ураження шкіри (псоріатичні бляшки) на відкритих ділянках шкіри, волосистій частині голови, вух, ліктів, шкірі тулуба. Може бути ураження нігтів: помутніння й смугастість нігтьових пластинок. Можливий псоріаз у родичів. Зазвичай артрит асиметричний. Характерні ураження всіх трьох суглобів одного, здебільшого вказівного, пальця (осьове ураження), дистальних міжфалангових суглобів, раннє залучення великого пальця стопи, виражений набряк і багряно-фіолетове забарвлення шкіри над ураженими суглобами.

Подагра. Хворіють переважно чоловіки 35–55 років із

надмірною масою тіла. Класично проявляється гострим нападом моноартриту першого плюснофалангового суглоба. Симптоми – різкий біль, яскраве почервоніння й набряк шкіри над суглобом, підвищення температури тіла – самостійно регресують упродовж 5–10 днів. Діагностичне значення має підвищення рівня сечової кислоти в крові. При подагрі й інших мікрокристалічних артритів виявляють характерні зміни синовіальної рідини.

Реактивні артрити. Розвиток хвороби в 20–40 років. Зазвичай починається з гострого моно- або олігоартриту. Перші симптоми з'являються в проміжок від 3 днів до 2 місяців після кишкової чи сечостатевої інфекції. Здебільшого уражені суглоби нижніх кінцівок (за винятком кульшових). У 20–25 % хворих розвиваються ентезопатії (запалення в місцях прикріплення зв'язок до кісток). Позасуглобовий прояв – ураження очей (кон'юнктивіт, передній увеїт), шкіри (кератодермія), слизових оболонок (виразки, ерозії в порожнині рота). У 25 % пацієнтів діагностують одностороннє ураження крижово-клубових з'єднань (сакроілеїт), у 80–90 % – асоціацію з HLA-B27.

Приклади формулювання діагнозу

1. Остеоартроз, моноостеоартроз (лівобічний гонартроз), помірнопрогресуючий перебіг, клініко-рентгенологічна стадія I, ФНС I.

2. Первинний генералізований остеоартроз, вузликова форма, швидкопрогресуючий перебіг з ураженням кульшових суглобів (двобічним коксартроз), клініко-рентгенологічна стадія II, ФНС II.

Лікування

Мета лікування – зменшення інтенсивності болю, корекція функціональної недостатності суглобів, обмеження прогресування захворювання, покращання якості життя хворих.

Метод лікування (немедикаментозний, фармакологічний або хірургічний) вибирають залежно від перебігу захворювання й особливостей пацієнта.

Експерти Європейського товариства з вивчення клінічних та економічних аспектів остеопорозу й остеоартрозу (ESCEO) запропонували етапний підхід до ведення пацієнтів з остеоартрозом.

Насамперед варто забезпечити доступ хворого до інфор-

мації й освіти, що передбачає надання пацієнтові актуальних знань про причини захворювання та цілі лікування. За необхідності лікар повинен ініціювати зміни в способі життя пацієнта, що можуть позитивно вплинути на захист суглоба чи щонайменше зупинити прогресування захворювання чи його симптомів. Наприклад, зменшення маси тіла на 5 % за 6 місяців індукує невелике, але підтвержене полегшення симптомів. Освіта повинна акцентувати увагу на інформації про фізичні вправи й фізичну активність, тому що вони забезпечують позитивний вплив як на біль, так і на функціонування суглобів. Якщо вищезазначених принципів недостатньо для повного контролювання симптомів після встановлення діагнозу, застосовують відповідні етапи.

Етап 1. Фонове лікування

Немедикаментозне лікування – регулярні загальноосвітні програми, навчання хворого, лікувальна фізкультура (вправи для укріплення м'язів і розширення обсягу рухів у суглобах), використання пристосувань (ортопедичної стінки, ціпка), зменшення маси тіла в разі ожиріння чи надмірної маси тіла (гіпокалорійною дієтою, розвантажувальними днями, загальним масажем). Лікування з виправлення деформації (за типом варус або вальгус) передбачає шини, ортези для ступнів та ортопедичне взуття.

Серед фізіотерапевтичних засобів застосовують теплолікування, ультразвук, мануальну терапію в поєднанні з фізичними вправами, за потреби обв'язування надколінка, акупунктуру, бальнеотерапію. Черезшкірне електронейростимулювання – також ефективний фізіотерапевтичний метод.

Мета *фармакологічного фонового лікування* етапу 1 – визначення початкової тривалої терапії, що може полегшити чи усунути симптоми або щонайменше забезпечити знеболювальний ефект.

Фонова терапія *симптоматичними препаратами повільної дії проти ОА* (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) у поєднанні з прийманням парацетамолу на вимогу для короткочасного знеболення (не більше ніж 3 г/добу).

Глюкозамін – природний компонент суглобового хряща, складова протеогліканів і глікозаміногліканів хрящової тканини.

Глюкозамін пригнічує ІЛ-1-стимульовану експресію генів-медіаторів дегенерації суглоба в клітинах хондроцитів людини; відновлює дефіцит природного глюкозаміну, стимулює синтезу протеогліканів і гіалуронової кислоти в синовіальній рідині; нормалізує проникність суглобової капсули й ферментативні процеси в клітинах синовіальної мембрани та суглобового хряща; підвищує відкладення кальцію в кістковій тканині, гальмує розвиток дегенеративних процесів у суглобах, відновлює рухову функцію суглобів і зменшує біль.

Застосовують препарати: глюкозаміну сульфат і глюкозаміну гідрохлорид 1 пакетик 1 500 мг 1 раз на добу впродовж 3–6 місяців. Глюкозаміну сульфат виробляють із відходів хітину морських ракоподібних (креветок, крабів і лобстерів), глюкозаміну гідрохлорид – з лушпиння від кукурудзи.

Хондроїтин отримують із хрящів та кісткової тканини сільськогосподарських тварин, кісток і хрящової тканини риб. Хондроїтину сульфат – полісахарид, складова протеогліканів, один з основних структурних компонентів хряща, відіграє важливу роль в здійсненні механічної функції суглоба.

Хондроїтин утворюється в організмі з глюкозаміну, його молекула в 100–200 разів більша за свого попередника. Поліаніонна молекула хондроїтину відповідає за фізико-хімічні властивості хряща. Крім того, хондроїтину сульфат – основа для синтезу гіалуронової кислоти. Хондроїтин – високомолекулярний мукополісахарид, впливає на фосфорно-кальцієвий обмін у хрящовій тканині, сповільнює руйнування кісткової тканини й знижує втрати кальцію; прискорює відновлення кістки, гальмує дегенерацію хрящової тканини; запобігає стисненню сполучної тканини та відіграє роль своєрідного «мастила» суглобових поверхонь, необхідного для функціонування суглобів; нормалізує обмін речовин у гіаліновій тканині, стимулює регенерацію суглобового хряща. Важлива властивість хондроїтину – здатність пригнічувати дію специфічних ферментів, що руйнують сполучну тканину, зокрема лізосомальних. Застосовують: хондроїтину сульфат натрію 500 мг 2–3 рази на добу впродовж 6 місяців.

Діацереїн – алкалоїд, виділений з алое. Його терапевтична дія базується на здатності пригнічувати активність

ЛЛ-1, важливого в патогенезі захворювання. Приймають 1 капсулу 1 раз на добу під час вечери впродовж 2–4 тижнів.

Неомілювані сполуки олій авокадо та сої – інгібітори ЛЛ-1 опосередковано колагенолітично впливають на хондроцити й синовіюцити та знижують синтезу колагенази, стромелізіну, ЛЛ-6 та ЛЛ-8, а також простагландину Е2.

Піаскледин 300 мг 1 капсулу 1 раз на добу впродовж 5 місяців.

Стронцію ранелат рекомендують застосовувати як структурно-модифікувальну терапію дозою 2 г/добу. Збільшує розмноження попередників остеобластів і синтезу колагену в культурі клітин кістки; зменшує резорбцію кісткової тканини завдяки зменшенню диференціації остеокластів і зниження їх резорбційної активності.

Бівалос 2 г (один пакетик), розчинений у воді, 1 раз на добу (краще перед сном) впродовж не менше ніж 6 місяців.

Симптоматичні препарати тривалої дії проти ОА впливають на біль і функціональний стан суглобів, а також мають певні хондропротективні властивості. Ефект настає зазвичай через 2–8 тижнів після початку лікування та зберігається впродовж 2–3 місяців після припинення приймання. Експерти ESCEO віддають перевагу першочерговому призначенню патентованого кристалічного глюкозаміну сульфату (patented crystalline glucosamine sulfate – pCGS) 1 раз на добу дозою 1 500 мг.

Якщо в пацієнта зберігається симптоматика після відповідної фонові фармакологічної терапії із застосуванням SYSADOA, а купірування болю за допомогою парацетамолу недостатнє, до фонових препаратів можна додати місцеві НПЗП паралельно з нефармакологічним лікуванням.

Етап 2. Розширене фармакологічне ведення пацієнтів із персистувальними симптомами

Доцільне, якщо перший етап недостатньо ефективний.

Основні у фармакологічному лікуванні ОА пероральні НПЗП. Лікування НПЗП можна проводити на ранній стадії для купірування болю дуже короткими циклами.

Неселективні інгібітори ЦОГ: диклофенак 75–100 мг/добу; ібупрофен 200 мг тричі на день. Пацієнтам із підвищеним ризиком гастроентерологічних ускладнень потрібно призначати комбі-

націю НПЗП із гастропротекторним засобом (ПП) або селективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби): мелоксикам 7,5–15 мг на добу 1 раз на день, німесулід 100 мг двічі на день. Пацієнтам із підвищеним кардіоваскулярним ризиком коксиби протипоказані, а неселективний НПЗП варто застосовувати з обережністю.

Потрібно уникати комбінування пероральних форм різних НПЗП через можливий ризик побічних реакцій, проте додавання трансдермальних форм НПЗП (гелів і мазей на основі диклофенаку, піроксикаму, кетопрофену, ібупрофену, індометацину) до пероральної терапії може підвищувати її ефективність. Бажано проводити знеболювальну терапію курсами чи за потреби, немає необхідності її тривалого застосування.

За наявності протипоказань до приймання НПЗП або в разі персистування симптомів, незважаючи на застосування НПЗП, чи їх загострення доцільне внутрішньосуглобове лікування.

Внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуринової кислоти безпечні й мають виражений позитивний ефект при ОА великих суглобів, що зберігається до 6 місяців після лікування.

Гіалуринова кислота відновлює здатність суглоба виробляти гіалуронан і нормалізує в'язкість внутрішньосуглобної рідини, відновлює її змащувальні, фільтрувальні й ударопоглинаючі властивості, зменшує запалення синовіальної оболонки та нормалізує її захисні функції, захищає суглобний хрящ від механічного й хімічного ушкоджень завдяки відновленню захисного покриття на внутрішній поверхні суглоба. Застосовують натрієву сіль гіалуринової кислоти 2 мл внутрішньосуглобово 1 раз на тиждень; на курс – 5 ін'єкцій.

ГК мають найпотужнішу протизапальну дію. Внутрішньосуглобові ГК призначають пацієнтам за наявності випоту. Вони загалом більш ефективні (знеболювання), ніж внутрішньосуглобове введення гіалуринової кислоти, але їх вплив на біль може фактично тривати лише декілька (від 1 до 3) тижнів. Застосовують внутрішньосуглобово (не більше 2–3 ін'єкцій на рік): кеналог 20–40 мг; дипроспан 0,25–2,0 мг; депо-медрол 20–40 мг; гідрокортизон 50–125 мг (доза залежить від розміру суглоба). Частіше застосування може сприяти підвищенню прогресування деструкції суглобового хряща.

Етап 3. Останні спроби фармакологічного лікування перед хірургічним втручанням

Пацієнт, якому не допомогли всі вищенаведені послідовні підходи, – кандидат для проведення хірургічної операції. Остання спроба фармакологічного лікування пацієнтів із вираженою симптоматикою – застосування слабких опіоїдів короткої дії. Трамадол 50–200 мг на добу доцільний упродовж короткого періоду для купірування сильного болю.

Антидепресанти часто застосовують при хронічних больових синдромах через їх вплив на нейротрансмітери (тобто серотонін і норадреналін) на центральному рівні, що стосується й трамадолу. Центральна сенсibiliзація може впливати на ступінь тяжкості больового синдрому при ОА. Щодо цього підтверджена ефективність дулоксетину.

Етап 4. Фармакологічне та хірургічне лікування захворювання на термінальній стадії

Заміна суглоба – економічно вигідне рішення, якщо всі попередні методи лікування не дали результату й значно погіршилася якість життя. Повна заміна суглоба – ефективний метод полегшення тяжких симптомів ОА великих суглобів і має сприятливе співвідношення користь/ризик, якщо пацієнтів ретельно відбирають, добре інформують, належно виконують анестезію й хірургічне втручання, а також призначають відповідну програму реабілітації. Остання відіграє особливо важливу роль. Якщо її починають безпосередньо після хірургічної операції, вона дає можливість відновити нормальну активність за 6–12 тижнів після втручання. Водночас 95 % усіх протезів витримують понад 10 років після операції.

Профілактика

У дитячому віці проводять ранню діагностику дисплазії кульшових суглобів і корекцію цієї патології, закріплення правильної пози за шкільною партою для усунення сколіозу, носіння супінаторів у разі симптомів плоскостопості, ортопедичну корекцію вроджених чи набутих вад статички й постави.

Особам, старшим за 40 років, рекомендують стежити за масою тіла, уникати фіксованих поз під час роботи, не перевантажувати суглоби, займатися фізкультурою. Також радять проводити загальнозміцнювальні заходи для покращання

загального кровопостачання й обміну речовин.

Прогноз

У цілому прогноз для життя хворих на ОА сприятливий, проте хвороба займає одне з перших місць серед причин інвалідизації дорослого населення. Смертність після оперативного втручання з приводу ОА – близько 1 %.

ДОДАТОК А (довідковий)

Визначення активності й тяжкості АС за допомогою індексів

Опитувальник для визначення індексу **BASDAI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) містить 6 запитань, на які пацієнт повинен відповісти самостійно.

Для відповіді на кожне запитання пропонують 10-сантиметрову візуальну аналогову шкалу (ліва крайня точка відповідає відсутності конкретної ознаки, права – максимальному ступеню її вираженості; для останнього запитання про тривалість скутості – 2 год і довше). Пацієнт повинен відповісти на кожне з наведених нижче запитань ризикою, що перетинає 10-сантиметрову лінію у вибраному ним місці.

1. Як Ви оцінюєте рівень загальної слабості (стомлюваності) за останній тиждень?
2. Як Ви оцінюєте рівень болю в шиї, спині або кульшових суглобах за останній тиждень?
3. Як Ви оцінюєте рівень болю (або ступінь припухлості) в суглобах (крім шиї, спини або кульшових суглобів) за останній тиждень?
4. Як Ви оцінюєте ступінь неприємних відчуттів під час доторкання до будь-яких хворобливих областей чи тиснення на них (за останній тиждень)?
5. Як Ви оцінюєте ступінь вираженості ранкової скутості після прокидання (за останній тиждень)?
6. Як довго тривала ранкова скутість після прокидання (за останній тиждень)?

Лікар за допомогою лінійки вимірює довжину зазначених відрізків ліній, обчислює суму й середнє значення. Індекс BASDAI, більший за 4, свідчить про високу активність захворювання.

Індекс BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) містить 10 аналогових шкал, пов'язаних з оцінюванням повсякденної активності.

Індекс **DFI** (*Dougados Functional Index*) передбачає 20 відповідей на запитання щодо повсякденної активності.

Дослідження індексів у динаміці має значення для оцінювання ефективності лікування АС.

Перелік умовних скорочень

АК	– аортальний клапан
АНА	– антинуклеарні антитіла
АНФ	– антинуклеарний фактор
АНЦА	– антинуклеарні цитоплазматичні антитіла
АРУ	– Асоціація ревматологів України
АС	– анкілозивний спондиліт
АСГ	– антистрептогіалуронідаза
АСК	– антистрептокіназа
АСЛ-О	– антистрептолізин О
АТ	– антитіла
АФА	– антифосфоліпідні антитіла
АФС	– антифосфоліпідний синдром
АХ	– амінохінолін
АЦА	– антицентромерні антитіла
АЦЦП	– антитіла до циклічного цитрулінового пептиду
БГСА	– бета-гемолітичний стрептокок групи А
БПЗП	– базисні протизапальні препарати
ВП	– вузликосий поліартеріїт
ГК	– глюкокортикостероїди
ГКА	– гігантоклітинний артеріїт
ГН	– гломерулонефрит
ГРЛ	– гостра ревматична лихоманка
ДЕ	– дискоїдні елементи
ДЕФ	– дифузний еозинофільний фасціїт
ДМ	– дерматоміозит
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕФДС	– езофагодуоденоскопія
ІАПФ	– інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту
ІЗЛ	– інтерстиціальне захворювання легень
ІЛ	– інтерлейкін
ІПП	– інгібітори протонної помпи
КТ	– комп'ютерна томографія
КФК	– креатинфосфокіназа
ЛАГ-СС	– легенева гіпертензія, асоційована із системним склерозом

ЛГ	– легенева гіпертензія
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ЛЕФ	– лефлуномід
МК	– мітральний клапан
МП	– метилпреднізолон
МПА	– мікроскопічний поліангіїт (поліартеріїт)
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
МТ	– метотрексат
МФ	– мультифокальний фіброз
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
ОА	– остеоартроз (остеоартрит)
п-АНЦА	– перінуклеарні антинуклеарні цитоплазматичні антитіла
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПМ	– поліміозит
ПсА	– псоріатична артропатія
РА	– ревматоїдний артрит
РеА	– реактивний артрит
РНК	– рибонуклеїнова кислота
РФ	– ревматоїдний фактор
СВ	– системні васкуліти
СЗСТ	– системне захворювання сполучної тканини
СН	– серцева недостатність
СРБ	– С-реактивний білок
ССД	– системна склеродермія
ССЗ	– сульфасалазин
СЧВ	– системний червоний вовчак
ТГ	– тригліцериди
ФВ ЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка
ФДЕ	– фосфодіестераза
ФЖЕЛ	– форсована життєва ємність легень
ФК	– функціональний клас
ФНП-α	– фактор некрозу пухлини альфа
ХМП	– хворобо-модифікувальні препарати
ХНН	– хронічна ниркова недостатність
ХРХС	– хронічна ревматична хвороба серця
ц-АНЦА	– цитоплазматичні антинуклеарні цитоплазматичні антитіла

ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
ЦНС	– центральна нервова система
ЦОГ	– циклооксигеназа
ЦФ	– циклофосфамід
ЧЕНС	– черезшкірна електронейростимуляція
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ACR	– Американська колегія ревматологів
ACR	– Американський ревматологічний коледж
Anti-Sm	– антитіла до ядерного антигена Сміта
ESCEO	– Європейське товариство з вивчення клінічних та економічних аспектів остеопорозу й остеоартрозу
HLA-DR	– людський лейкоцитарний D-зв'язаний антиген
pCGS	– патентований кристалічний глюкозамін сульфат
Scl-70	– антитіла до топоізомерази-1
SYSADOA	– симптоматичні препарати тривалої дії проти ОА
WOMAC	– Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis

Список використаної літератури

1. Ананьева Л. П. Основные формы системной склеродермии: особенности клиники и диагностики / Л. П. Ананьева // РМЖ. – 2013. – № 6. – С. 322.
2. Борткевич О. П. Сучасні принципи оцінки артрологічного статусу хворих на остеоартроз / О. П. Борткевич // «Здоров'я України», тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія». – 2015. – № 2 (39). – С. 8–12.
3. Бочкова А. Г. Рекомендации по ведению больных анкилозирующим спондилитом. По материалам Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS – Assessment Ankylosing Spondylitis Work Group) / А. Г. Бочкова // Современная ревматология. – 2009. – № 4. – С. 5–10.
4. Внутрішня медицина : підручник : у 3 т. / А. С. Свінцицький, Л. Ф. Конопльова, Ю. І. Фещенко та ін. ; за ред. К. М. Амосової. – Київ : Медицина, 2009. – Т. 2. – 2009. – С. 901–961.
5. Денисюк В. І. Остеоартроз: стандарти діагностики та лікування за результатами доказової медицини / В. І. Денисюк, О. В. Денисюк // Український медичний часопис. – 2012. – 1 (87) – I/II. – С. 91–95.
6. Загребнева А. И. Помощь клиницисту: алгоритм комплексного подхода в терапии остеоартроза / А. И. Загребнева // РМЖ. – 2016. – № 14. – С. 908–912.
7. Ивашкин В. Т. Болезни суставов. Пропедевтика, дифференциальная диагностика, лечение / В. Т. Ивашкин, В. К. Султанов. – Москва : Литтерра, 2005. – 544 с.
8. Казимирко В. К. Ревматология : учебное пособие для врачей в вопросах и ответах / В. К. Казимирко, В. Н. Коваленко. – Донецк : издательство Заславского А. Ю., 2009. – 618 с.
9. Кимова А. М. Современные принципы терапии анкилозирующего спондилоартрита / А. М. Кимова // РМЖ. – 2015. – № 25. – С. 1499–1503.
10. Клінічний протокол надання медичної допомоги

хворим з ГРЛ, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 р. № 676 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061012_676.html.

11. Коваленко В. М. Практичні навички в ревматології : навчальний посібник / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. – Київ : МОРІОН, 2008. – 256 с.

12. Кондратюк В. Є. Гіперурикемія та подагра: сучасний стан проблеми / В. Є. Кондратюк, О. М. Тарасенко // Український ревматологічний журнал. – 2016. – № 3 (65). – С. 30–37.

13. Корж О. М. Подагра: клініка, діагностика та лікування / О. М. Корж, С. В. Краснокутський // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2015. – № 1. – С. 40–47.

14. Корж О. М. Діагностика та лікування подагри / О. М. Корж, С. В. Краснокутський // Міжнародний медичний журнал. – 2016. – № 2. – С. 14–17.

15. Обзор применения глюкозамина при остеоартрозе коленного сустава: почему патентованный кристаллический глюкозамина сульфат должен быть дифференцирован от других глюкозаминов с целью максимизации клинического результата / Е. Дж. Кухарц, В. Коваленко, С. Сзантос, О. Брюйер // Украинский ревматологический журнал. – 2016. – № 1 (63). – С. 10–20.

16. Лисенко Г. І. Сучасні проблемні питання гострої ревматичної лихоманки / Г. І. Лисенко, Л. В. Хімїон // Український ревматологічний журнал. – 2013. – С. 4–12.

17. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю ревматологія» (пункт 1.8). – Київ, 2006. – 22 с.

18. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11.04.2014 № 263 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ревматоїдному артриті» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0263282-14>.

19. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.07.2005 № 362 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей» [Електронний

ресурс]. – Режим доступу : www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050719_362.html.

20. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 20.11.2015 № 762 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при псоріазі, включаючи псоріатичні артропатії» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-15>.

21. Національний підручник з ревматології / за ред. В. М. Коваленка, Н. М. Шуби. – Київ : Моріон, 2013. – 672 с.

22. Олюнин Ю. А. Остеоартроз : современные принципы лечения и предпосылки для разработки персонализированной терапии. Современная ревматология / Ю. А. Олюнин. – 2016. – № 10 (3). – С. 81–86.

23. Пайл К. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход / К. Пайл, Л. Кеннеди ; пер. с англ. – Гэотр-Медиа, 2011. – 368 с.

24. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини : підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. – Вінниця : Нова Книга, 2009. – Т. 2. – С. 506–525.

25. Проект уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги пацієнтам із ревматоїдним артритом / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба, О. П. Борткевич, О. О. Гармиш // Український ревматологічний журнал. – № 51 (1). – 2013. – С. 5–11.

26. Ревматичні хвороби / А. С. Свінціцький, О. Б. Яременко, О. Г. Пузанова, Н. І. Хомченкова – Київ : Книга плюс, 2006. – 680 с.

27. Ревматоидный артрит: современные принципы диагностики и лечения (обзор литературы) / А. С. Смирнова, А. Н. Шевелёк, Г. Г. Тарадин та ін. // Буковинский медицинский вестник. – 2015. – № 1 (73). – Т. 19. – С. 210–215.

28. Ревматология : национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.

29. Рекомендації щодо алгоритму ведення пацієнтів із остеоартрозом колінного суглоба в Європі та по всьому світу : звіт спеціальної комісії європейського товариства з вивчення клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу (ESCEO) [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/9205/rekomendacii-hhodo-algoritmu-vedennya-paciyentiv-iz-osteoartrozom-kolinnogo-sugloba-v-yevropi-ta-po-vsomu-svitu-zvit-specialnoi-komisii-yevropejskogo-tovaristva-z-vivchennya-klinichnix-ta-ekonomichn>.

30. Свінціцький А. С. Ревматичні хвороби та синдроми / А. С. Свінціцький, О. Б. Яременко, О. Г. Пузанова. – Київ : Книга плюс. – 2006. – 680 с.

31. Сияченко О. В. Диагностика и лечение болезней суставов / О. В. Сияченко. – Донецк : издательство Заславского А. Ю., 2012. – 560 с.

32. Системная красная волчанка: некоторые вопросы по этиологии и патофизиологии / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, И. В. Ракитская и др. // Украинский ревматологический журнал. – 2009. – № 2 (36). – С. 61–66.

33. Тихонова С. А. Надання медичної допомоги хворим на гостру ревматичну лихоманку в практиці сімейного лікаря (клінічна лекція) / С. А. Тихонова, В. В. Бугерук // Журнал «Сімейна медицина». – 2013. – № 5 (49). – С. 47–50.

34. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Остеоартроз [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.webmedfamily.org/index.php/normativnayabaza/mediko-tehnologicheskaya-dokumentatsiya/882-unifikovaniy-linichnij-972-protokol-medichnoji-dopomogi-pri-osteoartrozi>.

35. Хімїон Л. В. Гостра ревматична лихоманка: сучасний погляд на проблему / Л. В. Хімїон // Здоров'я суспільства. – № 3–4 – 2013 – С. 91–105.

36. Сучасні підходи до діагностики та ведення хворих із гострим подагричним артритом на первинному рівні медичної допомоги / Л. В. Хімїон, О. Б. Яценко, С. В. Данилюк, Т. О. Ситюк // Семейная медицина. – 2016. – № 5 (67) – С. 6–10.

37. Шуба Н. М. Національний підручник з ревматології / Н. М. Шуба. – Київ : МОРІОН, 2013. – 672 с.
38. Эрдес Ш. Ф. История анкилозирующего спондилита: путь от динозавров до ASAS / Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (1). – С. 110–114.
39. Эрдес Ш. Ф. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) / Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51 (6). – С. 686–695.
40. Яременко О. Б. Практическая ревматология : современные акценты / О. Б. Яременко. – Киев : Здоровье Украины, 2015. – 536 с.
41. Bijlsma J. W. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice [Electronic recourse] / J. W. Bijlsma, F. Berenbaum, F. P. Lafeber // Lancet. – 2011. – № 377 (9783). – P. 2115–2126 – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684382>.
42. Braun J. Methotrexate: optimizing the efficacy in rheumatoid arthritis [Electronic recourse] / J. Braun // Ther Adv Musculoskelet Dis. – 2011. – № 3 (3). – P. 151–158. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22870474>.
43. Current and future role of methotrexate in the therapeutic armamentarium for rheumatoid arthritis / Kaltsonoudis, Evripidis, Charalampos Papagoras et al. // International Journal of Clinical Rheumatology. – Vol. 7. – №. 2. – 2012. – P. 179–189.
44. Erratum: Euler/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis [Electronic recourse] / M. Yates, R. A. Watts, I. M. Bajema et al. – Access mode : <https://ard.bmj.com/content/76/8/1480>.
45. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update [Electronic recourse] / J. S. Smolen, R. Landewé, J. B Bijlsma et al. // Ann Rheum Dis. – 2017. – № 76 (6). – P. 960–977. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264816>.
46. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying

antirheumatic drugs: 2013 update [Electronic recourse] / J. S. Smolen, R. Landewé, F.C. Breedveld et al. // *Ann Rheum. Dis.* – 2014. – № 73 (3). – P. 492–509. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161836>.

47. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations : report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs [Electronic recourse] / G. K. Bertsias, J. P. Ioannidis, M. Aringer et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – № 69 (12). – P. 2074–2082. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724309>.

48. 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 [Electronic recourse] / G. Bertsias, J. P. Ioannidis, J. Boletis et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – № 67 (2). – P. 195–205. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504841>.

49. 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 [Electronic recourse] / G. Bertsias, J. P. Aloannidis, J. Boletis et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – № 67. – P. 195–205. – Access mode : http://www.revmatologicka-spolecnost.cz/dokumenty/sle_lecba_postup.pdf.

50. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis / L. Fernandes, K. B. Hagen, J. W. Bijlsma et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – № 72 (7). – P. 1125–1135. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23595142>.

51. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis [Electronic recourse] : a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) / O. Kowal-Bielecka, R. Landewé, J. Avouac, S. Chwiesko et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – № 68 (5). – P. 620–628. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147617>.

52. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy

and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [Electronic recourse] // L. Andreoli, G. K. Bertias, N. Agmon-Levin, S. Brown et al. – Access mode : <https://ard.bmj.com/content/76/3/476>.

53. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis [Electronic recourse] / M. Yates, R. A. Watts, I. M. Bajema, M. C. Cid et al. – Access mode : <https://ard.bmj.com/content/75/9/1583>.

54. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis [Electronic recourse] / M. Yates, R. A. Watts, I. M. Bajema et al. – Access mode : <https://ard.bmj.com/content/75/9/1583>.

55. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update [Electronic recourse] / L. Gossec, J. S. Smolen, S. Ramiro, M. de Wit et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – № 75 (3). – P. 499–510. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644232>.

56. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies [Electronic recourse] / M. Mosca, C. Tani, M. Aringer et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – № 69 (7). – P. 1269–1274. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892750>.

57. Feist E. Small molecules targeting JAKs – a new approach in the treatment of rheumatoid arthritis / E. Feist, G. R. Burmester // *Rheumatology.* – 2013. – Vol. 52. – Issue 8. – P. 1352–1357. – Access mode : <https://academic.oup.com/rheumatology/article/52/8/1352/1790615>.

58. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [Electronic recourse] / T. Neogi, T. A. Jansen, N. Dalbeth et al. – Access mode : <https://ard.bmj.com/content/74/10/1789>.

59. Miller Marc L. Diagnosis and differential diagnosis of dermatomyositis and polymyositis in adults [Electronic recourse] / Marc L. Miller. – Access mode : <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults>.

60. Nam J. The role of biomarkers in the management of patients with rheumatoid arthritis [Electronic recourse] / J. Nam, E. Villeneuve, P. Emery. – Access mode : <https://link.springer.com/article/10.1007/s11926-009-0053-x>.

61. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis [Electronic recourse] / J. M. van Bommel, V. Delgado, E. R. Holman et al. // *Arthritis Rheum.* – 2009. – № 60 (4). – P. 987–993. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333942>.

62. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis [Electronic recourse] // T. E. McAlindon, R. R. Bannuru, M. C. Sullivan et al. // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2014. – № 22. – P. 363–388. – Access mode : https://www.oarsi.org/sites/default/files/docs/2014/non_surgical_treatment_of_knee_oa_march_2014.pdf.

63. Performance and predictive value of ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria in different groups of patients with early arthritis / E. Luchikhina, D. Karateev, A. Novikov. – *Ann Rheum Dis.* – 2011. – № 70. – P. 285–289.

64. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics [Electronic recourse] / M. A. Gerber, R. S. Baltimore, C. B. Eaton, M. Gewitz et al. // *Circulation.* – 2009. – № 119 (11). – P. 1541–1151. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246689>.

65. Proposal for a new nomenclature of disease-modifyingantirheumatic drugs [Electronic recourse] / J. S. Smolen, D. van der Heijde, K. P. Machold et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – № 73 (1). – P. 3–5. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072562>.

66. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides [Electronic recourse] / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A. Bacon et al. – Access mode : <https://onlinelibrary>.

wiley.com/doi/full/10.1002/art.37715.

67. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography [Electronic recourse] : a scientific statement from the American Heart Association / M. H. Gewitz, R. S. Baltimore, L. Y. Tani, C. A. Sable et al. // *Circulation*. – 2015. – № 131 (20). – P. 1806–1818. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25908771>.

68. Sznajd J. How to treat ANCA-associated vasculitis [Electronic recourse] : practical messages from 2016 EULAR/ERA-EDTA recommendations / J. Sznajd, C. Mukhtyar // *Pol Arch Med Wewn*. – 2016. – № 126 (10). – P. 781–788. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27872452>.

69. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook [Electronic recourse] : a guide to assess spondyloarthritis / J. Sieper, M. Rudwaleit, X. Baraliakos, J. Brandt et al. // *Ann Rheum Dis*. – 2009. – № 68. – P. 1–44. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433414>.

70. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure [Electronic recourse] / R. J. O'Dell, R. Mikuls et al. – Access mode : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1303006>.

71. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis [Electronic recourse]. – Access mode : <http://ard.bmj.com/content/early/2017/04/25/annrheumdis-2016-09909?papetoc>.

72. Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout [Electronic recourse] / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual, V. Barskova et al. – Access mode : <https://ard.bmj.com/content/76/1/29>.

73. Update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis [Electronic recourse]. – Access mode : <http://ard.bmj.com/content/76/6/978>.

74. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis [Electronic recourse] / O. Kowal-Bielecka, J. Fransen, J. Avouac et al. – Access mode : <https://ard.bmj.com/content/76/8/1327>.

75. Validation of the methotrexate-first strategy in patients

with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial [Electronic resource] / J. R. O'Dell, J. R. Curtis, T. R. Mikuls et al. // *Arthritis Rheum.* – 2013. – № 65 (8). – P. 1985–1994. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686414>.

ЗМІСТ

	С.
ВСТУП	3
Розділ 1 ГОСТРА РЕВМАТИЧНА ЛИХОМАНКА Й ХРОНІЧНА РЕВМАТИЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ	4
Розділ 2 СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК	25
Розділ 3 СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ	49
Розділ 4 ДЕРМАТОПОЛІМІОЗИТ	69
Розділ 5 СИСТЕМНІ ВАСКУЛІТИ	79
5.1. Неспецифічний аортоартеріт (хвороба Такааясу)	84
5.2. Гігантоклітинний артеріт	89
5.3. Вузликівий поліартеріт	93
5.4. Геморагічний васкуліт	98
5.5. Гранулематоз Вегенера	103
5.6. Синдром Черджа – Стросса	107
5.7. Мікроскопічний поліангіт (мікроскопічний поліартеріт, МПА)	110
5.8. Облітеруючий тромбангіт (Хвороба Бюргера)	113
5.9. Лейкоцитокластичний ангіт шкіри	117
Розділ 6 РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ	118
Розділ 7 СПОНДИЛОАРТРИТИ	145
7.1. Псоріатичний артрит	148
7.2. Реактивні артрити	161
7.3. Анкілозивний спондилоартрит (хвороба Бехтерева)	171
Розділ 8 ПОДАГРА	187
Розділ 9 ОСТЕОАРТРОЗ	203
Додатки	220
Перелік умовних скорочень	221
Список використаної літератури	224

Навчальне видання

Псарьова Валентина Григорівна,
Кириченко Наталія Миколаївна,
Погорєлова Оксана Сергіївна та ін.

РЕВМАТОЛОГІЯ

Навчальний посібник

За загальною редакцією доктора медичних наук,
професора Л. Н. Приступи, доцента Г. А. Фадєєвої

Художнє оформлення обкладинки Є. В. Нікітюка
Редактор О. В. Федяй
Комп'ютерне верстання О. О. Михайленко

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 13,72. Обл.-вид. арк. 13,26. Тираж 300 пр. Зам №

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.