

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ – СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ
ТА ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ

**ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
РЕВМАТОЛОГІЧНИХ, АЛЕРГІЧНИХ ТА
ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В КЛІНЦІ
ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК
для здобувачів ступеня доктора філософії за третім
освітньо-науковим рівнем
за програмою навчальної дисципліни
«Сучасні аспекти вивчення внутрішніх хвороб»



Запоріжжя
2020

УДК 616.1/.8-07-08(075.8)

М 69

*Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол № 3 від 27.02.2020 р.)*

Автори:

Н. С. Михайловська – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ЗДМУ;

О. О. Лісова – канд. мед. наук, асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ЗДМУ;

О. О. Антипенко – викладач-стажист кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ЗДМУ

Рецензенти:

С. Я. Доценко – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб 3 ЗДМУ;

Д. А. Лаикул – д-р мед. наук, доцент, професор кафедри внутрішніх хвороб 1 ЗДМУ.

Михайловська Н. С.

М69 Основні принципи діагностики та лікування ревматологічних, алергічних та гематологічних захворювань в клініці внутрішніх хвороб: навч. посіб. для здобувачів ступеня доктора філософії за третім освітньо-науковим рівнем за програмою навчальної дисципліни «Сучасні аспекти вивчення внутрішніх хвороб» / Н. С. Михайловська, О. О. Лісова, О. О. Антипенко. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2020. – 192 с.

Навчальний посібник до практичних занять та самостійної роботи для здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії складено відповідно до програми навчальної дисципліни «Сучасні аспекти вивчення внутрішніх хвороб».

Надається інформація щодо найбільш поширених ревматологічних, алергічних та гематологічних захворювань в клініці внутрішніх хвороб. Викладено відомості про захворювання та патологічні стани, які можуть супроводжуватись розвитком того чи іншого клінічного синдрому. Наводиться клінічна симптоматика захворювань, методи їх інструментальної та лабораторної діагностики. Видання має на меті сприяти кращому засвоєнню теоретичних знань здобувачами вищої освіти ступеня доктора філософії під час підготовки до практичних занять з відповідних тем.

УДК 616.1/.8-07-08(075.8)

© Михайловська Н. С., Лісова О. О. Антипенко О. О., 2020.

© Запорізький державний медичний університет, 2020

ЗМІСТ

Передмова	4
Змістовий модуль 6. Основні принципи діагностики та лікування ревматологічних, алергічних та гематологічних захворювань в клініці внутрішніх хвороб	5
Тема 22. Сучасні стандарти діагностики та лікування ревматичних захворювань. Ревматична лихоманка. Хронічна ревматична хвороба серця. Набуті вади серця. Ревматоїдний артрит. Подагра. Остеоартроз. Системний червоний вовчак. Склеродермія	5
Тема 23. Сучасні стандарти діагностики та лікування гематологічних захворювань. Анемії. Геморагічні захворювання і синдроми. Лімфаденопатії. Лейкемоїдні реакції. Лейкопенії. Агранулоцитоз	83
Тема 24. Сучасні стандарти діагностики та лікування алергічних захворювань. Гострі алергічні реакції. Медикаментозна хвороба. набряк Квінке. Анафілактичний шок	141
Тестові завдання для самопідготовки і самокорекції заключного рівня знань студентів	167
Ситуаційні задачі	181
Рекомендована література	186
Список використаних джерел	190

ПЕРЕДМОВА

Аналіз значущості основних груп хронічних станів (серцево-судинні, алергічні, неврологічні, хронічні захворювання легень, цукровий діабет, тощо) показує, що саме ревматологічні захворювання вносять найбільший внесок у зниження працездатності, погіршення загального стану здоров'я пацієнта і кількість звернень до лікарів первинної ланки протягом останнього року.

За даними світової статистики, алергічні захворювання займають одне з перших місць в структурі захворюваності у всіх вікових групах. Особливо актуальність профілактики і лікування алергії зросла, коли в кінці минулого століття медици стали відзначати зростання захворюваності алергічними хворобами дітей починаючи з самого раннього віку. З огляду на ці дані, зараз особливо важливо розвивати і вдосконалювати методи терапії алергічних захворювань.

За останнє десятиріччя поширеність гематологічних захворювань серед дорослого населення підвищилася в основному за рахунок злоякісних новоутворень крові і порушень згортання крові. Це пояснюється їх розповсюдженістю і нерідко важким перебігом. Тому важливо вчасно запобігти їх виникненню, виявити якомога раніше або попередити розвиток їх ускладнень.

Мета цього посібника - сприяти поглибленню знань з дисципліни «Сучасні аспекти вивчення внутрішніх хвороб» здобувачами вищої освіти ступеня доктора філософії, удосконалити навички діагностики та лікування найбільш поширених ревматологічних, алергічних та гематологічних захворювань в клініці внутрішніх хвороб, знати сучасні рекомендації щодо ведення хворих на ревматична лихоманку, хронічну ревматичну хворобу серця, набуті вади серця, анемії, геморагічні захворювання і синдроми, гострі алергічні реакції тощо.

Необхідність створення такого посібника зумовлена відсутністю підручників, які б цілком відповідали основним розділам програми з навчальної дисципліни «Сучасні аспекти вивчення внутрішніх хвороб» для здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії. Навчально-методичний посібник може бути рекомендований здобувачам вищої освіти ступеня доктора філософії ВМНЗ IV рівня акредитації при вивченні відповідної теми, інтернам, сімейним лікарям та лікарям будь-якої спеціальності.

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 6
ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
РЕВМАТОЛОГІЧНИХ, АЛЕРГІЧНИХ ТА ГЕМАТОЛОГІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ В КЛІНІЦІ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ

ТЕМА 22

СУЧАСНІ СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ. РЕВМАТИЧНА ЛИХОМАНКА.
ХРОНІЧНА РЕВМАТИЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ. НАБУТІ ВАДИ
СЕРЦЯ. РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ. ПОДАГРА. ОСТЕОАРТРОЗ.
СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК. СКЛЕРОДЕРМІЯ

I. Актуальність теми

В Україні реєструється прогресуюче зростання поширеності тяжких ревматичних захворювань. Число хворих на дифузні хвороби сполучної тканини, ревматоїдний артрит та хворобу Бехтерева за останні 5 років збільшилось з 141 тис. до 206 тис. чоловік, або на 40 відсотків. За цей час подвоїлась чисельність хворих на остеоартрози і сольові артропатії. Виникла стійка тенденція до зростання захворюваності з тимчасовою втратою працездатності та інвалідності при ряді ревматичних хвороб, насамперед ураженнях кістково-м'язової системи і сполучної тканини. У структурі причин первинної інвалідності ревматичні хвороби займають друге місце після серцево-судинної патології.

За даними ВООЗ, гостра ревматична лихоманка та хронічна ревматична хвороба серця, як і раніше, залишаються найбільш поширеними серцево-судинними захворюваннями у дітей, підлітків і дорослих молодого віку, уражаючи щорічно, як мінімум, 12 млн. осіб і будучи причиною 332 тис. летальних випадків. Частота розвитку вад серця складає 60-70 на 100 тис. населення. У зв'язку з поліпшенням соціально-економічних умов, застосуванням антибіотиків, захворюваність і смертність від гострої ревматичної лихоманки знизилася. Однак і досі це захворювання є серйозною медико-соціальною проблемою.

II. Мета навчання – уміти діагностувати ревматичні захворювання та їх ускладнення, що загрожують життю пацієнтів, та надавати необхідну медичну допомогу.

III. Основні учбові цілі

Вміти:

- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори.
- Аналізувати типову клінічну.
- Проводити диференційну діагностику, обґрунтовувати і сформулювати попередній діагноз.
- Визначити тактику ведення (рекомендації стосовно режиму, дієти, медикаментозного лікування, реабілітаційні заходи) хворих на ревматичні хвороби.
- Скласти план обстеження хворого та аналізувати дані лабораторних та інструментальних обстежень при типовому перебігу ревматичних хвороб.
- Оцінювати прогноз життя та працездатності при ревматичних захворюваннях.
- Проводити первинну і вторинну профілактику захворювань.
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

Знати:

- Основні директивні документи МОЗ України щодо стандартів діагностики, лікування та профілактики ревматичних хвороб.
- Питання етіології, клінічної діагностики ревматичних хвороб.
- Принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії ревматичних хвороб.
- Питання санітарно-просвітницької роботи.

IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті

На початку заняття проводиться опитування за темою заняття та клінічний розбір тематичних хворих (історій хвороб) з докладним обговоренням діагнозу та диференційного діагнозу, основних методів діагностики та принципів лікування, надання невідкладної допомоги при ускладненнях. Пропонується також вирішити ситуаційні задачі. Заслуховується реферативна доповідь за темою заняття з відповідною презентацією. При завершенні заняття проводиться заключний тестовий контроль знань. Викладач відповідає на питання, що виникли в процесі заняття.

V. Зміст теми

ГОСТРА РЕВМАТИЧНА ЛИХОМАНКА (РЕВМАТИЗМ)

Гостра ревматична лихоманка (раніше ревматизм) - це системне запальне захворювання сполучних тканин, з переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі, розвивається у схильних до нього осіб, в основному у дітей і підлітків (7-15 років), в зв'язку з фарингіальною інфекцією, зумовленою β -гемолітичним стрептококом групи А (*Streptococcus pyogenes*) [10].

Гостра ревматична лихоманка - поняття, яке характеризує гострий запальний процес, тобто активну фазу ревматизму. Можливий варіант і прогресуючого запалення тривалістю активного періоду більше 6 міс.

Крім гострої ревматичної лихоманки, виділяють ще і **ревматичну хворобу серця** - захворювання, яке характеризується ураженням серцевих клапанів у вигляді післязапального крайового фіброзу клапанних стулок або вади серця (недостатність і/або стеноз), що сформувалися після перенесеної гострої ревматичної лихоманки.

Етіологія. Є тісний зв'язок між перенесеною ангіною або фарингітом, викликаними *Streptococcus pyogenes*, і розвитком гострої ревматичної лихоманки.

Фактори ризику виникнення гострої ревматичної лихоманки

- вік 7-20 років;
- жіноча стать;
- спадковість і недоношеність, вроджені аномалії сполучної тканини, неспроможність колагенових волокон;
- перенесена гостра стрептококова інфекція і часті носоглоткові інфекції;
- несприятливі умови праці і життя (проживання в приміщенні з підвищеною вологістю, низькою температурою повітря і ін.).

Патогенез. Розвиток ГРЛ визначається:

- прямим токсичним ушкодженням міокарда кардіотропними ферментами β -гемолітичного стрептокока групи А (М-протеїн, стрептолізин О і S, стрептокіназа і гіалуронідаза, дезоксирибонуклеаза В і ін.) [10];
- розвитком типового імунного запалення (імунною відповіддю на антигени β -гемолітичного стрептокока групи А), що призводить до синтезу антитіл протистрептококкових (антистрептолізина-О (АСЛ-О), антистрептогіалуронідази (АОГ), антистрептокінази (АСК), антидезоксірибонуклеази В (анти-ДНКазы В) в високих титрах, перехресно

реагують з антигенами вражених тканин людини («феномен молекулярної мімікрії»).

Завдяки схожості антигенної структури (Fc-фрагментів), формуються аутоімунні реакції, зокрема, реагують антигени збудника. З цих позицій пояснюють наявність перехресних реакцій між антигенами клітинних мембран стрептокока А і компонентами м'язових клітин міокарда і судинної стінки [10].

Виділяються три етапи в розвитку ГРЛ:

I - тонзиліт або фарингіт, симптоми якого швидко проходять (як правило, протягом тижня);

II - світлий проміжок (етап уявного благополуччя), коли тривають аутоімунні процеси в тканинах без зовнішніх проявів (2 тиж.);

III - розвиток типової ревматичної атаки з підвищенням температури тіла, гострим запаленням м'яких тканин суглобів, ураженням серця, серозних оболонок, судин, нервової системи.

Генетичну схильність до ГРЛ можна підтвердити: більш частим розвитком ГРЛ у рідних братів і сестер хворого, один з батьків яких страждає на це захворювання; більш високим поширенням захворювання серед монозиготних близнюків, ніж серед гетерозиготних.

Виділяють чотири стадії змін сполучної тканини при гострій ревматичній лихоманці:

- мукоїдне набухання (дезорганізація колагенових волокон, оборотна), тривалістю 1-2 місяці;
- фібриноїдні зміни (розвивається незворотний фібриноїдний некроз);
- проліферативна стадія (стадія гранульоматоза), при якій навколо судин в міокарді, ендокарді скупчуються клітини і утворюється гранульома Ашофф-Талалаєва;
- стадія склерозу (клітини гранульоми переходять в фібробласти і розвивається рубець, тобто формується вада серця)

Формування і рубцювання гранульоми, в середньому, займає 3-4 місяці. Улюблена локалізація патологічного процесу - мітральний клапан, рідше - аортальний і тристулковий. Результатом вищеописаних процесів є кардіосклероз [10].

До числа неспецифічних, але істотних для патогенезу і морфогенезу ГРЛ ознак, потрібно віднести зміни судин мікроциркуляторного русла, які виявляються в усіх органах. Постійно залучаються до процесу, особливо при

високій активності ГРЛ, серозні оболонки, обумовлюючи картину серозного і серозно-фіброзного запалення.

При клінічно вираженому ревматичному поліартриті в тканинах суглобів з'являються дезорганізація сполучної тканини, ексудативне запалення, васкуліт. Ревматичне ураження суглобів характеризується оборотністю процесу не тільки в фазі мукоїдного набухання, але і в початкових стадіях фібриноїдних змін.

Поразка нервової системи обумовлено залученням в ревматичний процес судин мозку. Патологічний субстрат малої хореї - зміна клітин смугастого тіла, субталамічного ядер, кори головного мозку і мозочка. Ознаками васкуліту, ендотеліоз і осередкової запальної інфільтрації є ураження шкіри і підшкірної жирової клітковини [10].

Класифікація

Клінічні форми:

- Гостра ревматична лихоманка;
- Повторна ревматична лихоманка.

Клінічні прояви:

- Основні: кардит, артрит, хорея, кільцеподібна еритема, ревматичні вузлики;
- Додаткові: лихоманка, біль у суглобах, абдомінальний синдром, серозіти.

Результат:

А. Одужання;

Б. Хронічна ревматична хвороба серця:

- без пороку серця;
- з пороком серця.

Недостатність кровообігу:

- За класифікацією Н.Д. Стражеско і В.Х. Василенко (стадії 0, I, II А, IIБ, III);
- За класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації - NYHA
 - (Функціональні класи 0, I, II, III, IV).

Особливі випадки:

- Ізольована («чиста») хорея при відсутності інших причин;
- «Пізній» кардит - розтягнуте в часі (> 2 міс) розвиток клінічних і інструментальних симптомів вальвуліта (при відсутності інших причин);

- Повторна ОРЛ на тлі хронічної ревматичної хвороби серця (або без неї).

Ступені активності процесу

I – при мінімальній ступені активності процесу спостерігається один синдром (легкий кардит або мала хорея); лабораторні показники в нормі або змінені незначно.

II - помірна ступінь активності процесу: переважають помірно виражені симптоми ураження серця, в поєднанні з субфебрильною температурою тіла, поліартралгіями або моноолігоартритом, можливо - хорея, в загальному аналізі крові - лейкоцитоз, ШОЕ в межах 20-40 мм / год.

III - високий ступінь активності процесу: лихоманка, гострий ревматичний поліартрит, міокардит, високі титри протівострептококкових АТ, збільшення ШОЕ більше 40 мм / год, можливі панкардіт, серозит.

При одужанні - повний зворотній розвиток клінічної симптоматики ОРЛ з нормалізацією лабораторних показників і відсутністю будь-яких залишкових змін.

Клінічна картина ревматизму

Скарги. Хворі скаржаться на гострий початок захворювання, лихоманку, болі в серці, серцебиття, задишку, болі в суглобах, припухлість (за рахунок синовііту і поразки періартикулярних тканин), обмеженість рухів. Можливе підвищення температури тіла і почервоніння шкіри над суглобами, підвищена стомлюваність [5].

При цьому відмітними особливостями є:

- залучення до процесу великих і середніх суглобів, найчастіше - колінних і гомілковостопних, променезап'ясткових і ліктьових;
- дисоціація між мізерними клінічними даними і різко вираженою суб'єктивною симптоматикою - болісними болями в уражених суглобах, особливо при рухах;
- симетричність ураження;
- летючість суглобового синдрому;
- відсутність деформацій;
- зворотній і швидкий розвиток патологічного процесу (на тлі протизапальної терапії біль зникає протягом декількох днів або годин).

У 10-15% хворих відзначаються поліартралгії (на відміну від артриту, не супроводжуються обмеженням рухів, хворобливістю при пальпації і іншими симптомами запалення). Ревматичний артрит, найчастіше, поєднується з ревмокардитом, однак може протікати ізольовано (у 15% хворих).

Анамнез. В анамнезі - епізоди перенесених гострих стрептококових інфекцій, часті носоглоткові інфекції, несприятливі умови праці і життя; недоношеність, наявність у родичів ГРЛ [10,21].

Дані фізикального обстеження. Головний симптом ГРЛ - ревматичний кардит (90-95% випадків), що визначає тяжкість перебігу захворювання та його результат. Прояви ревмокардиту: вальвуліт, міокардит, перикардит. Ревмокардит завжди супроводжується появою при аускультатії шумів, які свідчать про залучення в патологічний процес клапанів серця. Симптоми ревматичного вальвуліта наступні:

- систолічний шум, який є відображенням мітральної регургітації - провідний симптом ревматичного вальвуліта. За характером систолічний шум - тривалий; може бути різної інтенсивності, не має зв'язку зі зміною положення тіла і фазою дихання; пов'язаний з I тоном; займає більшу частину систоли; найкраще вислуховується в області верхівки серця; зазвичай проводиться в ліву пахвову область;

- непостійний низькочастотний мезодиастиольний шум в цій же області;

- базальний протодиастиольний шум характерний для аортальної регургітації, що є одним із симптомів гострого ревмокардита.

Протодиастиольний шум починається відразу після II тону. Він високочастотний, вислуховується, найкраще, уздовж лівого краю грудини після глибокого видиху при нахилі хворого вперед.

Найважливіша особливість вальвуліта при першій атаці ГРЛ - чітка позитивна динаміка під впливом активної антиревматичної терапії. У переважній більшості випадків, на тлі лікування відбувається нормалізація частоти серцевих скорочень, відновлення звучності тонів, зменшення інтенсивності систолічного і диастолічного шумів, скорочення меж серця, зникнення симптомів недостатності кровообігу.

У хворих з ГРЛ можуть спостерігатися:

- ослаблення звучності I тону за рахунок випадіння м'язового компонента;

- вислуховується на верхівці серця систолічний шум функціонального характеру, за рахунок зниженого тонуусу сосочкових м'язів, що прикріплюються до стулок клапана;

- порушення ритму і провідності серця (на ЕКГ - тахікардія, брадикардія або дихальна аритмія);

- зміщення меж серця (переважно вліво) [10];

- ознаки серцевої недостатності (для осередкового міокардиту останні два симптоми не характерні).

У 45-75% випадків при первинному ревматичному ураженні серця вдається виявити додатковий III і (в 15-25%) IV тони. При цьому частота їх виявлення, як правило, корелює з тяжкістю кардиту. Систолічний шум при міокардиті зазвичай слабкий або помірний, краще прослуховується в V точці, рідше - на легеневій артерії; за межі серцевої області, як правило, не проводиться [9].

Міокардит може бути вогнищевий або дифузний. Суб'єктивні симптоми: підвищена стомлюваність, болі в серці, серцебиття, задишка.

Дані ФКГ дозволяють виявити у хворих з міокардитом найбільш характерний систолічний шум середньоамплітудний і середньочастотний, реєстрований відразу за I тоном, переважно в V точці і в області легеневої артерії.

Перикардит може бути сухим або ексудативним (з невеликою кількістю випоту). Можлива поява шуму тертя перикарда.

Як результат ревмокардита, формується ревматичний порок серця (РПС). Необхідно сказати про переважання ізольованих форм РПС: мітральної недостатності (найбільш часто); недостатності аортального клапана; мітрального стенозу; мітрально-аортального пороку. У 75% випадків РПС виявляються протягом 3 років від початку захворювання. Частота розвитку РПС після першої атаки ГРЛ становить: у дітей - 20-25%; у підлітків - 33%; у дорослих - 39-45%. Приблизно у 7-10% дітей після перенесеного кардиту формується пролапс мітрального клапану. Нові атаки ГРЛ можуть посилювати вираженість клапанної патології серця. У хворих, які перенесли першу атаку ГРЛ у віці 23 років і старше, поєднані і комбіновані РПС формуються в 90% випадків.

Формування РПС в сучасних умовах характеризується більш повільним темпом виникнення, помірним ступенем вираженості, стійкою компенсацією протягом ряду років.

Поразка серця по типу міоперикардита при відсутності вальвуліта не характерно для ГРЛ, але при цьому потрібне проведення ретельної диференціальної діагностики з кардитами іншої, в першу чергу - вірусної, етіології [5,10].

У 60-100% випадків виявляється ревматичний поліартрит - мігруючий поліартрит переважно великих і середніх суглобів (колінних, гомілковостопних, рідше - ліктьових, плечових, променезап'ясткових). Як

правило, поєднується з кардитом, і в 10-15% випадків протікає ізольовано. Переважна форма поразки в останні роки – олігоартрит, рідше – моноартрит. Відрізняється швидкою повної регресією запальних змін в суглобах під впливом протизапальної терапії.

У 10-15% випадків виявляється тільки артралгія (мігруюча біль у великих суглобах різної інтенсивності), яка, на відміну від артриту, не супроводжується хворобливістю при пальпації і іншими симптомами запалення [6,10].

В 6-30% випадків типовим проявом ГРЛ є мала хорея (хорея Сиденгама), яка, як правило, поєднується з іншими клінічними синдромами ГРЛ (кардитом, поліартритом). У 5-7% хворих мала хорея може бути єдиною ознакою захворювання. Відмінною особливістю є частіше хворіють дівчатка у віці від 6 до 15 років.

Початок захворювання поступовий. З'являється нестійкий настрій, астенизація дитини, плаксивість, дратівливість. Пізніше з'являються посмикування (хореїчні гіперкінези) м'язів тулуба, кінцівок, мимічних м'язів обличчя, що посилюються при хвилюванні, зникають під час сну, частіше мають двосторонній, рідше - односторонній (геміхорея) характер. При тривалому триманні кисті дитини в своїх руках, лікар в змозі вловити навіть незначні гіперкінези. Також спостерігаються дискоординація рухів, зниження м'язового тону (м'язова гіпотонія). Відзначаються розлади статичної координації.

При вираженій формі хореї відзначається позитивний симптом «в'ялих плечей» (голова глибоко опускається в плечі при підйомі хворого за пахви); при перевірці колінного рефлексу виявляється затримка зворотного згинання гомілки; можуть бути явища вираженої м'язової гіпотонії. Малу хорею часто супроводжують симптоми судинної дистонії (пітливість, стійкий червоний дермографізм), психоемоційні порушення (нестійкість настрою, дратівливість, плаксивість). Адекватне лікування дозволяє позбутися від симптомів хореї через 1-2 місяці [10].

В 4-17% випадків ГРЛ на висоті ревматичної атаки спостерігається кільцеподібна еритема (анулярний висип), що виявляється блідо-рожевими кільцеподібними висипаннями на шкірі тулуба або кінцівок діаметром від декількох міліметрів до 5-10 см, з чітко окресленим зовнішнім кільцем і блідим центром (за винятком обличчя), які не підвищуються над рівнем шкіри, зникають при натисканні, без свербіння і індурації. Має транзиторний мігруючий характер. Протягом доби кільцеподібна еритема безслідно зникає.

У 1-3% випадків, зазвичай під час першої атаки ГРЛ, визначаються щільні безболісні малорухливі підшкірні утворення - «ревматичні вузлики» округлої форми, розмірами від декількох міліметрів до 1-2 см, на розгинальній поверхні суглобів, з локалізацією у місцях прикріплення сухожилля, над кістковими поверхнями і виступами, в області кісточок, ахіллового сухожилля, остистих відростків хребців, колінних, ліктьових, п'ястно-фалангових суглобів, потиличної області (*galea aroneurotica*). Зворотній їх розвиток відбувається протягом від 2 тижнів до 1-2 міс. без залишкових явищ. Незважаючи на рідкість розвитку кільцеподібної еритеми і ревматичних вузликів, які спостерігаються переважно у дитячого контингенту хворих, специфічність даних синдромів при ОРЛ залишається високою, в силу чого вони зберігають свою діагностичну значимість.

У 5-7% хворих в дебюті ГРЛ відзначається ураження серозних оболонок. З залученням до процесу очеревини, з'являється абдомінальний синдром, що виявляється болями в животі з різною виразністю і локалізацією. Антиревматичне лікування, як правило, призводить до швидкого зворотному розвитку симптомів [10,22].

Останнім часом перебіг захворювання стало більш сприятливим, з огляду на інтенсивне впровадження антибіотиків, глюкокортикостероїдів (ГКС), зміна вірулентності стрептокока і профілактику повторних атак ОРЛ. Це сприяє тому, що ревмокардит не завжди завершується формуванням пороку серця. Однак доведено вплив навіть мінімальної активності захворювання на прогресування пороку серця, посилення серцевої недостатності, збільшення кількості ускладнень, таких як аритмії, тромбоемболії, гостра коронарна недостатність.

Перебіг ГРЛ. Гостре захворювання з тривалістю 6-12 тижнів (максимальний термін - до 6 місяців), повторна атака у хворих з ревматичних анамнезом розглядається як новий епізод РЛ, а не рецидив захворювання.

Діагностичні критерії:

Великі критерії: кардит, поліартрит, мала хорея, кільцеподібна еритема, підшкірні ревматичні вузлики

Малі критерії:

а) клінічні: попередній ревматизм або ревматична хвороба серця, артралгії, лихоманка.

б) параклінічні: показники гострої фази запалення, швидкість осідання еритроцитів; С-реактивний білок (СРБ), лейкоцитоз; подовження інтервалу Р-Р на ЕКГ [6].

Дані, що підтверджують стрептококову інфекцію: підвищення титрів антистрептококових антитіл, висів із зіву стрептококів групи А, нещодавно перенесена скарлатина.

Наявність 2 великих критеріїв і ознак перенесеної стрептококової інфекції або 1 великого, 2 малих і ознак попередньої стрептококової інфекції дозволяє встановлювати діагноз ревматичної лихоманки [9].

Діагностика проводиться згідно з Наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Кардіологія”.

Лабораторні дослідження

– збільшення ШОЕ, тенденція до лейкоцитозу, підвищення показників серумокоїда, позитивний тест на СРБ, диспротеїнемія зі зменшенням кількості альбумінів і наростанням рівня глобулінових фракцій за рахунок підвищення вмісту γ -глобулінів;

– при серологічних дослідженнях виявляють: підвищення титрів антистрептококових антитіл або підвищення їх в динаміці. Спостерігається підвищення титрів антистрептолізину О і S, антистрептогіалуронідази, антистрептодезоксирибонуклеази. Титри антистрептококових антитіл повинні вимірюватися тричі, з двотижневими інтервалами. Дворазове підвищення титру може розглядатися як діагностично значуще;

– збільшення всіх класів імуноглобулінів (А, М і G), виявлення циркулюючих імунних комплексів (ЦК) є відображенням порушень в автоімунних процесах організму;

– у 15-20% випадків при бактеріоскопічному дослідженні мазка із зіву виявляється β -гемолітичний стрептокок А;

Інструментальні дослідження підтверджують сформовану ваду серця: ЕКГ; Ехо-КГ [10].

Диференціальна діагностика проводиться з

- ревматоїдним артритом;
- реактивними ентеро- і урогенними артритам;
- анкілозивним спонділоартритом;
- системним червоним вовчаком;
- інфекційним ендокардитом;
- хворобою Лайма;
- сироватковою хворобою;
- вірусним міоперикардитом;

– пролапсом мітрального клапана, в поєднанні з синдромом гіпермобільності суглобів.

Лікування

Цілі

- Ерадикація β -гемолітичного стрептокока групи А;
- придушення активності ревматичного процесу;
- запобігання формуванню порока серця.

Хворим з ГРЛ показана госпіталізація з обов'язковим дотриманням постільного режиму протягом перших 3 тижнів хвороби (при відсутності кардиту). При наявності у хворого артриту, кардиту, постільний і напівпостільний режим скасовують тільки після ліквідації клінічних ознак активності, серцевої недостатності; зниження ШОЕ менше 25 мм / год і СРБ (-), що зберігаються протягом 2 тижнів [5,10].

Медикаментозне лікування ГРЛ - комплексне, що передбачає етіотропну (антимікробну), патогенетичну (протизапальну) і симптоматичну терапію.

Основа етіотропної терапії - призначення препаратів бензилпеніциліну, тому що вони надають бактерицидну дію на β -гемолітичний стрептокок групи А. Потрібно сказати, що, незважаючи на 60-річну історію клінічного застосування пеніциліну, дані мікроорганізми зберегли високу (100%) чутливість до цього антибіотика. Пеніциліни призначають хворим з ГРЛ згідно з розробленими схемами.

Схеми лікування пеніцилінами хворим з ГРЛ дорослих і підлітків:

Бензилпенициллин - 1,5-4 млн. ОД / добу в / м 4 рази на добу протягом 10 днів, потім переходять на прийом дюрантної форми пеніциліну пролонгованої дії - бензатин бензилпеніциліну 2400000 ОД в / м 1 раз в 3 тижні або бензатин бензилпенициллин - 2,4 млн ОД в / м 1 раз в 3 тижні або амоксицилін 1-1,5 г на добу всередину 10 днів.

При непереносимості пеніциліну, застосовують макролідні препарати. Поряд з високою противострептококковою активністю, до переваг цих препаратів відноситься здатність створення високої тканинної концентрації у вогнищі інфекції (азитроміцин) з подальшим повільним вивільненням протягом декількох діб, більш короткий курс лікування, хороша переносимість.

Схеми лікування макролідами дорослих і підлітків:

- ✓ азитроміцин - 0,5 г / сут всередину в 1-у добу, потім - по 0,25 г / добу протягом 6 діб. або

- ✓ мидекамицин - 1,2 г / сут всередину в 3 прийоми протягом 10 діб. або
- ✓ рокситромицин - 0,3 г / сут всередину в 2 прийоми протягом 10 діб. або
- ✓ еритроміцин - 1,5 г / сут всередину в 3 прийоми протягом 10 діб. або
- ✓ кларитроміцин - 0,5 г / сут всередину в 2 прийоми протягом 10 діб. або
- ✓ спирамицин - 6 млн ОД / добу всередину в 2 прийоми протягом 10 діб.

При непереносимості макролідів і β-лактамних антибіотиків застосовують лінкозаміди.

Схеми лікування лінкозамідами дорослих і підлітків:

- ✓ клиндамицин - 0,6 г / сут в / м в 4 введеннях протягом 10 діб. або
- ✓ линкомицин - 1,5 г / сут в / м в 3 введеннях протягом 10 діб.

Патогенетична терапія (протизапальна) призначається з метою придушення активності ревматичного процесу, а також попередження у хворих з первинним ревмокардитом формування пороку серця. У пацієнтів з повторною атакою ГРЛ така терапія проводиться для відновлення загального стану і попередження прогресування вже наявного пороку серця.

При гострому полісиндромному перебігу ОРЛ з наявністю яскраво і помірно вираженого кардиту (панкардиту), полісерозиту, максимальної і помірної активності запального процесу (ШОЕ > 30 мм / год) призначаються глюкокортикостероїди (ГКС). В цьому випадку препаратом вибору є преднізолон [10].

Схема лікування глюкокортикостероїдами дорослих і підлітків:

Преднізолон, метилпреднізолон і ін., В еквівалентній по преднізолону дозі - 20-30 мг / добу всередину в 1 прийом вранці після їжі.

З урахуванням фізіологічного біоритму кори надниркових залоз, преднізолон рекомендується приймати в ранкові години, до досягнення терапевтичного ефекту (зазвичай - протягом 2 тижнів.), під контролем за клінічними і інструментальними даними, включаючи динамічне ЕхоКГ-спостереження. Потім доза поступово знижується на 2,5 мг кожні 5-7 днів, аж до повної відміни препарату. Тривалість курсу лікування становить 1,5-2 місяці. Після припинення прийому преднізолону хворі протягом 1,5-2 міс. повинні приймати нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) для попередження розвитку синдрому відміни в дозах, відповідно до ваги хворих.

Потрібно пам'ятати і враховувати побічні дії ГКС: надлишкові відкладення жиру, транзиторні підвищення артеріального тиску, гіпертрихоз,

зміни шкіри (сухість, вугри, пігментні плями), порушення менструального циклу, зміни функцій нервової системи і травного тракту.

При слабо вираженому ревмокардиті, ревматичному артриті без кардиту, мінімальної активності процесу (ШОЕ <30 мм / год), необхідності тривалого лікування після стихання високої активності і скасування ГКС, повторної атаки ГРЛ на тлі ревматичного пороку серця, призначаються НПЗЗ: вольтарен, диклофенак, індометацин [10,22].

Схеми лікування нестероїдними протизапальними засобами дорослих та підлітків:

а) НПЗЗ-неселективні інгібітори ЦОГ:

- Диклофенак 100-150 мг на добу в 3 прийоми протягом 1,5-2 міс. або
- Індометацин - 100-150 мг / сут всередину в 3 прийоми протягом 1,5-2 міс. та ін.

б) НПЗЗ-селективні інгібітори ЦОГ-2:

- мелоксикам (мовилося) 7,5-15 мг / добу 1 раз на добу під час їжі,
- німесулід (німесіл) 100 мг 2 рази на добу,
- целекоксиб (ревмококсіб, Ранселекс, целебрекс) 200-400 мг на добу.

При необхідності, курс лікування НПЗЗ продовжують до повної нормалізації показників запальної активності (3-5 місяців).

Передчасна відміна ГКС і НПЗП на тлі незакінченої ревмоатаки може викликати загострення - «синдром рикошету» або «ребаунд-синдром».

Амінохінолонові препарати (для затяжних і безперервно рецидивуючих форм, а також первинного ревмокардита з ураженням клапанного апарату):

- Гідроксихлорохин (Плаквеніл) 0,2 г / добу;
- Хлорохін (Делагил) 0,25 г / сут, одночасно з ГКС або приєднуються пізніше, коли виявляється тенденція до затяжного процесу.

Істотне місце в лікуванні ОРЛ має симптоматична терапія.

З огляду на досить високий рівень дистрофічних процесів в міокарді, особливо у хворих з повторною атакою ГРЛ на тлі ревматичного пороку серця, доцільно призначення препаратів, що відновлюють мінеральний обмін, поліпшують метаболічні процеси в міокарді: калію і магнію (панангін, аспаркам) - 3-6 таблеток / добу в 3 прийоми протягом 1 міс. ; інозінмонофосфат (рибоксин) - 0,6-1,2 г / добу в 3 прийоми протягом 1 міс. ; триметазидин - 6 таблеток / добу в 3 прийоми протягом 1 міс.

При розвитку серцевої декомпенсації як слідства ГРЛ з вираженим кардитом (як правило, зустрічається тільки в дитячому віці), застосування кардіотонічних препаратів недоцільно, тому що хороший терапевтичний

ефект може бути досягнутий при використанні високих доз преднізолону (40-60 мг / добу). Відсутність явних ознак активності ревмокардіта при наявності ревматичного пороку серця і хронічної серцевої недостатності, призначення гормонів не виправдане. У більшості випадків, у цих пацієнтів серцева недостатність обумовлена прогресуючою міокардіодистрофією, тому застосування ГКС може призвести до наростання дистрофічних процесів в серцевому м'язі.

Наявність хореї вимагає повного психічного і фізичного спокою. Рекомендується використовувати седативні препарати і транквілізатори (діазепам, аміназин). Звична фізична активність можлива при поліпшенні загального стану пацієнта, навіть без повного зникнення хореотичних рухів. Важкі ускладнення або виражені неврологічні наслідки виникають, як правило, рідко [10].

Дієта передбачає обмеження кухонної солі і вуглеводів, забезпечення білком (не менше 1 г / кг), вітамінами і калієм.

Лікування ГРЛ високого ступеня активності і з тяжким ураженням серця:

- антибіотики пеніцилінового ряду;
- глюкокортикоїди;
- НПЗЗ.

Лікування затяжних і рецидивуючих форм:

- пеніцилінотерапія;
- НПЗЗ;
- амінохінолонові препарати.

Після стаціонарного лікування пацієнти проходять етап відновного лікування амбулаторно або в умовах санаторію, з диспансерним наглядом дільничним або сімейним лікарем. Реабілітація в амбулаторних або санаторних умовах включає в себе лікувальну фізкультуру і загальнозміцнюючі засоби.

Критерії якості лікування:

- відсутність кардіального і суглобового синдромів;
- нормалізація показників активності запального процесу;
- нормалізація титрів антистрептококових антитіл;
- стабільність морфологічних показників по ЕхоКГ з боку клапанів і порожнин серця.

Прогноз визначається виключно характером формується пороку серця, його локалізацією, тяжкістю і характером порушення гемодинаміки.

Профілактика. Не допустити захворюваності ГРЛ здорових осіб - мета первинної профілактики. Основним завданням її є боротьба з активною стрептококовою інфекцією: виявлення носіїв (бактеріологічне дослідження при носоглоткових інфекціях), антимікробна терапія гострої і хронічної рецидивуючої інфекції верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт), викликаной β -гемолітичним стрептококом групи А, а також усунення чинників ризику, сприяють розвитку ГРЛ [8].

При необхідності проведення тонзилектомії, то її здійснюють через 2-25 міс. від початку атаки ГРЛ.

Первинна профілактика - це імунізація проти стрептокока групи А вакциною осіб з генетичними маркерами схильності до хвороб.

Особам молодого віку, які мають фактори ризику розвитку ОРЛ (обтяжена спадковість, несприятливі соціально-побутові умови та ін.), Показано 5-денне лікування бензилпеницилином в зазначених раніше добових дозах, з подальшою одноразовою ін'єкцією бензатін бензилпеніциліну або амоксициліну 1-1,5 г / сут дорослим і 500-750 мг / сут для дітей від 5 до 12 років протягом 10 днів.

Первинна профілактика також включає заходи, що передбачають підвищення рівня природного імунітету, в першу чергу, дітей, і їх адаптаційних механізмів. До них відносяться заходи, що забезпечують правильне фізичний розвиток дитини: загартовування з перших місяців життя, повноцінне вітамінізоване харчування, максимальне перебування на свіжому повітрі, раціональна фізкультура і спорт; боротьба зі скупченістю в оселях, школах, дитячих дошкільних установах, профтехучилищах; проведення комплексу санітарно-гігієнічних заходів, що знижують можливість стрептококового інфікування колективів, особливо дитячих [8].

Вторинна профілактика у хворих, які перенесли ГРЛ, спрямована на попередження повторних атак і прогресування захворювання і передбачає регулярне введення пеніциліну пролонгованої дії – бензатинпеніциліну (ретарпена). У перші 3 роки після першої атаки у хворих молодого віку та пацієнтів з ревматичним ураженням серця відзначається найбільший ризик повторної атаки ГРЛ. Рецидиву передують новий епізод стрептококової інфекції. Антибактеріальну профілактику повторних атак ОРЛ слід починати ще в стаціонарі, відразу після завершення курсу етіотропної терапії. Основа вторинної профілактики - регулярне введення пеніциліну пролонгованої дії по 2,4 млн. ОД, бензатин бензилпеніциліну в / м 1 раз на 3 тижні. Щорічна частота повторних атак ОРЛ у хворих, які отримують бензатин

бензилпеніцилін, не перевищує 0,5%.

Вторинна профілактика включає і визначення 3-4 рази на рік антитіл (АТ) до серцево-реактивного антигену. При наростанні титру АТ, проводиться терапія бензатіл бензилпенициллином в / м 1 раз на тиждень. по 2,4 млн. ОД (екстенцілін).

Тривалість вторинної профілактики для кожного пацієнта встановлюється індивідуально. Як правило, вона складає не менше 5 років для хворих, які перенесли ГРЛ без кардиту (артрит, хорія) і більше 5 років (або довічно) для хворих, які перенесли первинну або повторну атаку ГРЛ з ураженням серця (особливо при наявності ознак формується або сформованого пороку). Важливо підкреслити, що профілактика проводиться цілий рік, а не за минулими сезонами [8].

НАБУТІ ВАДИ СЕРЦЯ

Вади серця – органічне ураження клапанів серця, його перетинок, великих судин та міокарда, що призводить до порушення функції серця, застою крові у венах, тканинах і органах, збільшення кров'ю артеріального русла. Виділяють вроджені та набуті вади серця [10].

Недостатність мітрального клапана (мітральна недостатність) – визначається як неспроможність мітрального клапана, що проявляється виникненням зворотного потоку крові з ЛШ в ЛП в період систоли.

Етіологія. Залежно від швидкості виникнення, виділяють гостру мітральну недостатність (ГМН) і хронічну мітральну недостатність (ХМН).

Етіологічні фактори ГМН

- неішемічні: перфорація або відрив стулки мітрального клапана (МК), розрив міксоматозно змінених хорди і стулки МК, ятрогенні втручання (катетеризація серця, біопсія, операція);
- ішемічні: інфаркт міокарда, ішемічна дисфункція папілярних м'язів.

Етіологічні чинники ХМН

- ревматизм;
- ІХС;
- дилатативна кардіоміопатія;
- міокардит;
- інфекційний ендокардит;
- дегенеративні ураження МК;
- системні захворювання сполучної тканини;
- амілоїдоз, саркоїдоз.

Клінічна картина

- задишка;
- напади нестачі повітря, ядухи;
- сухий кашель або кашель з відділенням невеликої кількості мокротиння, часто з домішкою крові (кровохаркання);
- напади прискореного серцебиття, перебої в роботі серця;
- ниючі, колючі, тиснучі болі в ділянці серця;
- дискомфорт, важкість у правому підребер'ї;
- набряки гомілок, стоп;
- загальна слабкість;
- швидка стомлюваність;
- набухання шийних вен (при легеневій гіпертензії);
- серцевий горб зліва від грудини (при вираженій ГЛШ);
- посилений розлитий верхівковий поштовх в 5-6 міжребер'ї, назвні від лівої середньоключичної лінії;
- пульсація в III-IV міжребер'ї зліва від грудини і в епігастрії (на висоті вдиху);
- розширення меж відносної серцевої тупості вгору і вліво, при тотальній СН - додатково вправо;
- при аускультатії серця характерні зміни серцевих тонів: I тон нормальний або ослаблений, акцент II тону на легеневій артерії, розщеплення II тону;
- шумова картина: систолічний шум, з максимальною виразністю на верхівці серця і проведенням в ліву пахвову ділянку, відзначається посилення шуму при виконанні фізичних вправ;
- пульс середнього наповнення, при ФП – нерегулярний [10].

Діагностика проводиться згідно з Наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Кардіологія" та Протоколом надання медичної допомоги хворим на хронічну ревматичну хворобу серця (вади серця).

Лабораторні дослідження

- клінічний аналіз крові і сечі;
- біохімічне дослідження крові (рівень глюкози, активність печінкових трансаміназ, лужної фосфатази, рівень білірубіну, сечовина, креатинін, СРБ, сіалові кислоти, сіромукоїди, протеїнограма, ліпидограма).

Інструментальні дослідження

– ЕКГ: ознаки гіпертрофії ЛШ (збільшення зубця R V5,6, збільшення амплітуди зубця S V1,2, зміна кінцевої частини шлуночкового комплексу у відведеннях V5,6, рідше - у вигляді зсуву вниз сегмента S-T і змін зубця T) і ЛП;

– рентгенологічне дослідження ОГК: мітральна форма серця, збільшення ЛП, ЛШ, ПШ, венозна легенева гіпертензія, зменшення аорти;

Ехо-КГ дає можливість уточнити етіологію і механізм клапанної недостатності. Допплер-ЕхоКГ дозволяє діагностувати потоки регургітації з чутливістю і специфічністю, близькими до 100%. [10,21].

МІТРАЛЬНИЙ СТЕНОЗ (МС) - звуження лівого передсердно-шлуночкового (атріовентрикулярного, мітрального) отвору.

Етіологія. Основним етіологічним фактором МС є ревматизм.

Рідкісні причини МС включають:

- вроджений стеноз з формою МК у вигляді парашута або воронки;
- кальцифікація фіброзного кільця МК;
- ревматоїдний артрит;
- інфекційний ендокардит.

Клінічна картина

- задишка при фізичному навантаженні (ФН);
- напади задухи, відчуття браку повітря;
- кашель сухий або з відділенням невеликої кількості слизового мокротиння, часто - з домішкою крові (кровохаркання);
- швидко виникає слабкість, підвищена стомлюваність;
- серцебиття, перебої в роботі серця;
- болі в ділянці серця (бувають значно рідше, в основному, ниючого і колючого характеру, без чіткого зв'язку з ФН);
- типове мітральне обличчя - рум'янець на щоках, ціаноз губ;
- "попелястий ціаноз" після виконання фізичного навантаження, пов'язаний з низьким хвилинним об'ємом серця;
- "серцевий горб", захоплюючий нижню третину грудини, виявляється при гіпертрофії і дилатації ПШ, посилених його ударах об передню грудну стінку;
- відсутність верхівкового поштовху, іноді визначається діастолічне тремтіння ("котяче муркотіння")
- набухання шийних вен при ПШ-недостатності;
- пульс слабого наповнення, при ФП – нерегулярний;

– зміщення меж відносної серцевої тупості вгору і вправо;
при аускультатії: посилений "плескаючий" І тон на верхівці серця, акцент ІІ тону над легеневою артерією при наявності легеневої гіпертензії, "ритм перепела", діастолічний шум (вислуховується в положенні лежачи на лівому боці) [10].

Діагностика

Лабораторні дослідження:

– клінічний аналіз крові та сечі;
– біохімічне дослідження крові (рівень глюкози, печінкові трансамінази, білірубін, лужна фосфатаза, СРБ, серомукоїди, сіалові кислоти, загальний білок, білкові фракції, сечовина, креатинін);
– визначення титрів антистрептолізіна-О, антистрептокінази, антистрептогіалуронідази.

Інструментальні дослідження:

– ЕКГ - ознаки гіпертрофії ЛП і ПШ, іноді повна блокада ПНПГ, досить часто ФП;
– рентгенологічне дослідження ОГК - мітральна форма серця, збільшення ЛП і ПШ, подовження і вибухання стовбура ЛА, розширення тіні коренів легень з чіткими контурами.
– Ехо-КГ: дозволяє уточнити вид і ступінь ураження стулок (фіброз, кальцифікація), оцінити обмеженість руху стулок і визначити функцію ЛШ; величину трансклапанного градієнту тиску; площу стенозованого отвору.

черезстравохідна Ехо-КГ [11].

АОРТАЛЬНА НЕДОСТАТНІСТЬ (АН) - розвивається як неспроможність АК, що проявляється розвитком аортальної регургітації - зворотного потоку крові з аорти в ЛШ під час діастолі.

Етіологія

– перенесений ревматичний васкуліт, септичний ендокардит;
– системні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит, синдром Рейтера і ін.);
– вроджений двостулковий АК;
– спадкові захворювання сполучної тканини;
– атеросклероз, гіпертонічна хвороба.

Клінічна картина

– задишка при ФН;
– швидка стомлюваність;

- відчуття посиленої пульсації сонних артерій, серцебиття, зазвичай посилюються при ФН;
- болю за грудиною і в ділянці серця;
- запаморочення, відчуття нудоти;
- іноді непритомність;
- набряки, важкість і біль у правому підребер'ї;
- діастолічний шум в точці Боткіна-Ерба, короткий систолічний шум в III-IV міжребер'ї зліва від грудини, послаблення I тону серця на верхівці і II тоні серця на аорті;
- симптом Мюссе - погойдування голови вперед і назад в систолу і діастолу відповідно;
- "танець каротид" - пульсація сонних артерій [9,12].

Діагностика

- клінічний аналіз крові і сечі;
- гострофазові показники (СРБ, сіалові кислоти, сіромукоїди);
- протеїнограма (загальний білок, білкові фракції);
- показники азотовидільної функції нирок (сечовина, креатинін);
- реакція Вассермана (при сифілітичному генезі);
- ЕКГ - ознаки ГЛШ, гіпертрофії ЛП і правих відділів серця при мітралізації вади;
- рентген ОГК - типова аортальна конфігурація серця, виражене випинання дуги ЛШ, випинання висхідної аорти, підвищена пульсація ЛШ і аорти;

Ехо-КГ - дилатація ЛШ і збільшення систолічної екскурсії його стінок, ГЛШ ексцентричного типу, раннє розкриття мітрального клапана, уточнення етіології і механізму клапанної недостатності. Допплер-ЕхоКГ дозволяє діагностувати потоки регургітації з чутливістю і специфічністю, близькими до 100%. [10].

АОРТАЛЬНИЙ СТЕНОЗ - це звуження отвору аортального клапана, що призводить до обмеження струму крові з лівого шлуночка серця у висхідну частину аорти під час систоли.

Етіологія

- вроджена аномалія АК (двостулковий клапан);
- ревматизм;
- синильна дегенерація АК;
- інфекційний ендокардит;
- атеросклероз;

- ревматоїдний артрит;
- системний червоний вовчак.

Клінічна картина

- напади за грудиного болю і / або болю в ділянці серця при ФН і іноді в спокої;
- головні болі;
- запаморочення;
- відчуття нудоти;
- періодичні епізоди втрати свідомості;
- скарги, пов'язані з наявністю хронічної серцевої недостатності (задишка, відчуття браку повітря при ФН і в спокої, підвищена стомлюваність, набряки, важкість і біль в ділянці правого підребер'я при застійних явищах у великому колі кровообігу);
- при вираженому АС - зниження систолічного і пульсового артеріального тиску;

систолічний шум на аорті і верхівці, послаблення II тону на аорті, при вираженій ГЛШ наявність IV тону серця і посилений верхівковий поштовх, зміщений вниз і вліво [5].

Діагностика

- клінічний аналіз крові і сечі;
- біохімічний аналіз крові (глюкоза крові, АсАТ, АлАТ, лужна фосфатаза, білірубін, СРБ, сіалові кислоти, сіромукоїди, протеїнограма, ліпідограма, креатинін, сечовина);
- ЕКГ - збільшення амплітуди зубця R V5,6 і зубця S V1,2, зміщення сегмента ST вниз у відведеннях I, aVL, V5,6, поява згладжених або двофазних зубців T у відведеннях I, aVL, V4-6, іноді повна БПНПГ, ФП;
- рентген ОГК - аортальна форма серця, посилення легеневого малюнка;
- Ехо-КГ: дозволяє уточнити вид і ступінь ураження стулок (фіброз, кальцифікація), оцінити обмеженість руху стулок і визначити функцію ЛШ; величину трансклапанного градієнту тиску; площу стенозованого отвору.

Профілактика. *Первинна профілактика* набутих вад серця полягає в попередженні хвороб, що супроводжуються ураженням клапанного апарату серця, тобто вона збігається з профілактикою ревматизму, інфекційних ендокардитів, атеросклерозу, сифілісу і більш рідкісних форм патології, які ускладнюються пороками серця. При виникненні цих захворювань формування пороку серця може бути попереджено їх раннім ефективним

лікуванням. Суттєве значення для профілактики набутих вад серця, пов'язаних з ревматичним і інфекційним ендокардитом, мають загартовування організму, що здійснюється з дитинства, санація вогнищ хронічної інфекції (особливо при хронічному тонзиліті, отиті, синуситі, карієсі зубів).

Вторинна профілактика, тобто система заходів, спрямованих на запобігання прогресування органічних змін клапанного апарату серця і порушень насосної функції серця, проводиться в рамках консервативного лікування хворих з компенсованими набутими вадами серця та попередження рецидивів ревматизму, здійснюваної за програмою, що діє в єдиній державній системі профілактики і лікування ревматизму [10].

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ревматоїдний артрит (РА) – це хронічне системне захворювання сполучної тканини імунного генезу та невідомої етіології, яке характеризується неспецифічним симетричним артритом, позасуглобовими змінами та системними симптомами, та призводить до інвалідності і передчасної смерті. Залежно від наявності чи відсутності у сироватці аутоантитіл (ревматоїдного фактору класу IgM і/або антитіл до циклічних цитрулінованих пептидів [АЦЦП]) розрізняють серопозитивну або серонегативну форми захворювання [1,10].

Клінічна картина та типовий перебіг. Жінки хворіють втричі частіше, ніж чоловіки. Пік захворюваності — 4-та і 5-та декади життя. У ≈ 70 % пацієнтів спостерігаються періодичні загострення і відносні ремісії, з прогресуючою деструкцією суглобів; у ≈ 15 % пацієнтів — м'який перебіг, із помірною активністю захворювання, олігоартритом та повільно прогресуючою деструкцією суглобів; у ≈ 10 % пацієнтів — довготривалі ремісії, навіть кількарічні; дуже рідко — епізодичний (т. зв. паліндромний), або самообмежуючий перебіг захворювання. Спонтанні ремісії — частіше у чоловіків та хворих старшого віку. Зазвичай хвороба розвивається підступно, протягом кількох тижнів; у 10–15 % хворих раптова поява симптомів – протягом кількох днів (у цих випадках ураження суглобів може бути несиметричним). У >70 % хворих із активним серопозитивним РА (в сироватці РФ класу IgM і/або АЦЦП) та поліартритом впродовж 2 років розвивається значне пошкодження суглобів. Під час вагітності у 3/4 пацієнтів симптоматика зменшується вже під час I триместру, однак після пологів наростає. Сам РА не асоціюється з ризиком розвитку ускладнень у вагітної жінки і плоду.

В осіб з артралгією без інших симптомів запалення та без іншого захворювання, яке б могло бути причиною такого болю, ризик прогресії до РА є високим, якщо присутні ≥ 3 з 7 критеріїв:

- 1) при суб'єктивному обстеженні
 - а) суглобові симптоми виникли недавно (< 1 року);
 - б) симптоми з боку п'ястно-фалангових суглобів;
 - в) тривалість ранкової ригідності ≥ 60 хв;
 - г) максимальна вираженість симптомів рано-вранці;
 - д) РА у родича 1. ступеня;
- 2) при об'єктивному обстеженні
 - а) труднощі при стисканні долоні в кулак;
 - б) позитивний тест бічного стиснення п'ястно-фалангових суглобів.

Характерні симптоми: симетричний біль і набряк суглобів кистей і стоп, рідше — також і великих суглобів (напр., колінних або плечових); ранкова ригідність різної тривалості, зазвичай > 1 год.

Загальні симптоми: субфебрилітет, міалгія, втомлюваність, відсутність апетиту, втрата маси тіла [1,10].

Зміни в опорно-руховому апараті: артрит, переважно, симетричний; на ранній стадії захворювання — уражені суглоби зап'ястя, кистей і стоп. Найчастіше уражаються проксимальні міжфалангові, п'ястно-фалангові та плюснофалангові суглоби. У подальшому може розвинути ураження колінних, плечових, ліктьових та кульшових суглобів. Суглоби верхньої кінцівки (особливо зап'ястя) уражаються набагато частіше, ніж суглоби нижньої кінцівки. Також можливий нетиповий початок — у формі моноартриту або паліндромного ревматизму. На ранній стадії захворювання виявляють: незначну гіпертермію (без гіперемії шкіри!), болючість суглобу під час стиснення, набряк суглобу та навколосуглобових тканин, ексудат у суглобі. Можуть бути супутніми: тендовагініт і бурсит; зміни в сухожиллях і зв'язках [1,10].

1) суглоби кистей — на ранній стадії веретеноподібний набряк проксимальних міжфалангових та п'ястково-фалангових суглобів, атрофія міжкісткових і червоподібних м'язів та пальмарна еритема ділянки тенара першого пальця і гіпотенара; у подальшому — деформації, найчастіше ліктьова девіація пальців, при запущеній хворобі — пальмарний підвивих фаланг, пальці зігнуті у вигляді шиї лебедя, у формі запонок (внаслідок змін у зв'язках, сухожиллях та контрактури м'язів) → значне обмеження рухливості пальців. Внаслідок кісткових змін, звуження міжсуглобової

щільності і руйнування сухожильно-зв'язкового апарату зап'ястя може розвинутих його анкілоз. Гіпертрофована синовіальна оболонка може стискати серединний нерв, спричиняючи розвиток синдрому зап'ясткового каналу;

2) ліктьовий суглоб — біль та обмеження розгинання, може розвинутих тривала згинальна контрактура;

3) плечовий і ключично-акроміальний суглоб — синовіт обох суглобів, запалення дзьобо-ключичної зв'язки, бурсити, запалення ротаторної манжети плеча (→підвивих суглобу), прилеглих м'язів та сухожиль;

4) плесно-фалангові суглоби — дуже часто є ураженими вже на початку захворювання, деформації пальців схожі, як у кистях;

5) гомілково-стопний суглоб — буває ураженим при тяжкій, прогресуючій формі РА, може розвинутих нестабільність та супінація стопи;

6) кульшовий суглоб — біль у пахвинній ділянці, наростаючі труднощі при ходьбі; [1,10].

7) колінний суглоб — рідко є ураженим на початку захворювання; екссудат у суглобі призводить до появи симптому балотування колінної чашечки або випуклості на зовнішній стороні суглобу, яка наростає під час натискання на ділянку вище колінної чашечки. Може розвинутих кіста Бейкера (відчувається у вигляді випуклості у підколінній ділянці) → розрив кісти та проникнення рідини до тканин гомілки, значний набряк гомілки, посилення болю і контрактура в колінному суглобі (вимагає диференціювання з тромбозом глибоких вен гомілки →розд. 2.33.1);

8) суглоби хребта — зміни в шийному відділі є типовими і присутні у більшості хворих; призводять до підвивихів, мікропереломів, деструкції фіброзного кільця міжхребцевого диску та випадіння пульпозного ядра. Небезпечним є підвивих в атланта-осьовому суглобі, симптомами якого є біль, що іррадіює до потилиці, парестезії плечового поясу та верхніх кінцівок, спастичний парез кінцівок при компресії спинного мозку;

9) інші суглоби — скронево-нижньощелепні (біль у скронево-нижньощелепній ділянці та труднощі при відкриванні рота і прийомі їжі), персне-черпакуваті (охриплість) і, рідше, грудинно-ключичні.

Позасуглобні зміни: часто поліорганні, в основному при серопозитивній формі РА з тяжким та довготривалим перебігом:

1) ревматоїдні вузлики (РВ) — підшкірні, неболючі, на розгинальній поверхні, переважно на передпліччях, також в ділянках з вищим ризиком стиснення (напр., сідниці), у зв'язках, над суглобами; також виникають у

внутрішніх органах;

2) зміни в серцево-судинній системі — перикардит (на пізній стадії захворювання; ексудат часто клінічно асимптомний), зміни в серцевому м'язі та на клапанах (РВ, кардіоміопатія), легенева гіпертензія, атеросклероз та тромбоемболічні епізоди (серцево-судинні інциденти становлять найчастішу причину смерті хворих з РА);

3) зміни в дихальній системі — плеврит (ексудат часто клінічно асимптомний), РВ в легенях (може виникати їх фіброзування, кальцифікація або інфікування), облітеруючий бронхіоліт та фіброз легень;

4) зміни в органі зору — сухий керато-кон'юнктивіт з десквамацією при вторинному синдромі Шегрена, склерит та епісклерит;

5) зміни в нирках (пов'язані головним чином з небажаними ефектами призначених ЛЗ) — інтерстиційний нефрит, піелонефрит, вторинний амілоїдоз (ускладнення довготривалого активного запального стану);

6) інші — васкуліт судин малого та середнього калібру (може призводити до некрозу дистальних частин пальців, шкіри, внутрішніх органів), зміни в нервовій системі: синдром зап'ясткового каналу, полінейропатія (в основному при васкуліті), множинний мононеврит, асоційований з васкулітом, компресія корінців спинно-мозкових нервів внаслідок деструкції суглобів шийного відділу хребта, лімфаденопатія підщелепних, шийних, пахових і ліктювих лімфовузлів; спленомегалія (з лейкопенією [нейтропенією] спостерігається при синдромі Фелті) [1,10].

Діагностика

Допоміжні дослідження

1. Лабораторні дослідження: ШОЕ >30 мм/год, підвищена концентрація фібриногену і СРБ, нормоцитарна і гіпохромна анемія, незначний лейкоцитоз із незміненою лейкограмою, тромбоцитоз (при дуже активній формі захворювання) або тромбоцитопенія (як медикаментозне ускладнення), підвищена концентрація α_1 і α_2 глобуліну в плазмі; у крові ревматоїдний фактор (РФ) класу IgM у $\approx 75\%$ хворих (високий титр корелює з швидкою деструкцією суглобів та розвитком позасуглобових змін), АЦЦП (при РА чутливість $>50\%$, специфічність 98% ; присутні у $\approx 40\%$ хворих без РФ IgM; погіршують прогноз, подібно як і РФ; являються передвісниками швидкої деструкції суглобів) [1,10].

2. Дослідження синовіальної рідини: запальна рідина \rightarrow розд. 27.7, РФ (його ще може не бути в крові), можливі рагоцити (нейтрофіли, макрофаги, моноцити або синовіоцити, які фагоцитували імунні комплекси).

3. Візуалізаційна діагностика: РГ суглобів — зміни, що спостерігаються при РГ, залежать від стадії захворювання →табл. 16.1-1. УЗД дає можливість виявити синовіт і наявність рідини в дрібних та великих суглобах, дозволяє раніше, ніж за допомогою РГ, виявити ерозії суглобових поверхонь; у сухожиллях можна візуалізувати втрату волокнистої архітектури, кисту або розрив сухожилля. МРТ дає можливість рано виявити синовіт, суглобові ерозії та набряк кісткового мозку, який може випереджувати синовіт. КТ дозволяє значно раніше, ніж за допомогою РГ, виявити деструктивні зміни в суглобах, є найкращим методом візуалізації субхондральних кист (геод) при збереженій безперервності кіркового шару або із незначним його перериванням (при МРТ спостерігається незмінений МР-сигнал, внаслідок чого зміни можуть залишитись невиявленими); дуже ефективна при проведенні оцінки змін у шийному відділі хребта [1,10].

Діагностична тактика. Проведіть наступні додаткові обстеження (базовий рівень): ШОЕ і СРБ, РФ ІgM, АЦЦП, антинуклеарні антитіла, загальний аналіз крові з лейкограмою, протеїнограма плазми, активність АЛТ і АСТ в сироватці, концентрація сечової кислоти, креатиніну та електролітів в сироватці, загальний аналіз сечі, аналіз синовіальної рідини (якщо в суглобі зберігається ексудат, з метою виключення іншого захворювання суглобів РГ кистей, стоп або інших уражених суглобів, а при правильній картині — УЗД, МРТ (КТ менш придатна).

Повний діагноз включає:

- 1) стадію захворювання — I–IV класи за Steinbrocker
- 2) ступінь мобільності;
- 3) активність захворювання

Таблиця 1

Стадії РА згідно класифікації Steinbrocker

Стадія хвороби	Радіологічні зміни	Атрофія м'язів	Навколо-суглобові ураження	Деформації суглобів	Анкілоз суглобів
I (початкова)	навколо суглобовий остеопороз	—	—	—	—
II (помірно-виражених змін)	як вище + звуження суглобових щілин,	в сусідстві уражених суглобів	вузлики, тендиніт	—	—

	кісти				
III (тяжких змін)	як вище + ерозії (узури) суглобових поверхонь	генералізована	як вище	підвивихи, ліктьова девіація, надмірне розгинання	–
IV (кінцева)	як вище + фіброзний або кістковий анкілоз	як вище	як вище	як вище	+

Таблиця 2

Класифікація порушень мобільності при РА

Клас	Рівень мобільності
I	здатність без труднощів виконувати будь-яку повсякденну діяльність
II	здатність виконувати звичні дії, незважаючи на труднощі, спричинені обмеженням мобільності одного або кількох суглобів
III	здатність виконувати лише незначну частину повсякденної діяльності чи обмежена можливість самообслуговування або повне їх порушення
IV	значного ступеня або повна знерухомленість в ліжку або на візку; здатність до самообслуговування частково порушена або відсутня

Таблиця 3

Шкали оцінки активності РА

Шкала	Складові	Інтерпретація результату
DAS (Disease Activity Score) [Індекс Активності Захворювання]	в клінічній практиці зазвичай використовують індекс DAS-28; результат розраховують за допомогою спеціального калькулятора, який враховує:	діапазон можливих величин 0–9,4 оцінка активності захворювання: <2,6 балів — ремісія ≤3,2 — низька активність

	<p>1) число припухлих суглобів</p> <p>2) число болючих суглобів (враховують 28 суглобів: суглоби зап'ястя, п'ястно-фалангові, проксимальні міжфалангові, ліктьові, плечові та колінні)</p> <p>3) ШОЕ або СРБ</p> <p>4) загальну оцінку активності захворювання пацієнтом за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ, 0–100)</p>	<p>$>3,2$ і $\leq 5,1$ — середня активність</p> <p>$>5,1$ — висока активність</p> <p>оцінка відповіді на лікування:</p> <p>– добра — зміна активності на $\geq 1,2$ та низька активність</p> <p>– середня — зміна на $>0,6$ і $<1,2$ і активність низька або середня або зміна на $\geq 1,2$ і висока або середня активність</p> <p>– відповіді немає — зміна на $<0,6$ або на $<1,2$ і висока активність</p>
<p>SDAI (Simplified Disease Activity Index) [Спрощений Індекс Активності Захворювання]</p>	<p>враховує ті ж суглоби, що DAS-28, але не вимагає застосування калькулятора</p> <p>величина SDAI = число болючих суглобів + число припухлих суглобів + загальна оцінка активності захворювання пацієнтом за шкалою ВАШ (0–10 см) + загальна оцінка активності захворювання лікарем за шкалою ВАШ (0–10 см) + рівень СРБ (0,1–10 мг/дл)</p>	<p>діапазон можливих величин 0,1–86</p> <p>оцінка активності захворювання:</p> <p>$\leq 3,3$ — ремісія</p> <p>≤ 11 — низька активність</p> <p>>11 і ≤ 26 — середня активність</p> <p>>26 — висока активність</p> <p>оцінка відповіді на лікування:</p> <p>– значне покращення — зміна на >21</p> <p>– середнє покращення — зміна на 10–21</p> <p>– покращення немає — зміна на ≤ 9</p>
<p>CDAI (Clinical Disease Activity Index) [Клінічний Індекс]</p>	<p>ідентичний індексу SDAI, за винятком того, що не враховує СРБ</p>	<p>діапазон можливих величин 0,1–76</p> <p>оцінка активності захворювання:</p> <p>$\leq 2,8$ — ремісія</p>

Активності Захворювання]		≤10 — низька активність >10 і ≤22 — середня активність >22 — висока активність
Критерії ремісії згідно ACR/EULAR (Clinical Disease Activity Index) [Клінічний Індекс Активності Захворювання]	відповідність усім нижче наведеним критеріям: – число болючих суглобів ≤1 – число припухлих суглобів ≤1 – рівень СРБ (мг/дл) ≤1 – загальна оцінка активності захворювання пацієнтом за шкалою ВАШ (0–10) ≤1 або SDAI≤3,3	рекомендовані EULAR для оцінки результативності лікування у клінічній практиці

Діагностичні критерії

Використовують класифікаційні критерії згідно ACR і EULAR 2010 р

Оцінювана популяція (кого слід оцінювати на наявність РА?):

пацієнти, в яких:

- 1) наявний клінічно виражений синовіт щонайменше 1 суглобу (припухлість)
- 2) наявність синовіту неможливо краще пояснити іншим захворюванням^A.

Нижченаведені критерії стосуються пацієнтів, яких оцінюють вперше. Окрім цього, до групи хворих з РА необхідно віднести пацієнтів з типовими для РА ерозіями (узурами)^B або з довготривалою хворобою (в т. ч. неактивною [при якій проводилось лікування або нелікованій]), які раніше відповідали нижчевказаним критеріям (про що свідчать дані з історії хвороби) [1,10].

Таблиця 4

Класифікаційні критерії РА (слід додати число балів з кожної категорії [А–Г]; результат ≥ 6 балів = підтверджений діагноз РА)^В

А. ураження суглобів^Г	
1 великий суглоб ^Д	0 балів
2–10 великих суглобів	1 бал
1–3 малих суглобів ^Е (ураження великих суглобів наявне або відсутнє)	2 бали
4–10 малих суглобів (ураження великих суглобів наявне або відсутнє)	3 бали
>10 суглобів ^Е (в т. ч. щонайменше 1 малий суглоб) ^Е	5 балів
Б. серологія (необхідним є результат ≥ 1 тесту)^Ж	
РФ і АЦЦП негативні	0 балів
РФ або АЦЦП присутні в низькому титрі	2 бали
РФ або АЦЦП присутні у високому титрі	3 бали
В. показники гострої фази (необхідним є результат ≥ 1 тесту)	
рівень СРБ в нормі і ШОЕ в нормі	0 балів
рівень СРБ підвищений або підвищення ШОЕ	1 бал
Г. тривалість симптомів^З	
<6 тижнів	0 балів
≥ 6 тижнів	1 бал

Примітки:

^АДиференційна діагностика може включати такі хвороби, як системний червоний вовчак, псоріатичний артрит і подагра.

^БЕрозії (визначені, як порушення цілісності кортикального шару кістки), виявлені при РГ кистей рук і стоп у ≥ 3 окремих суглобах із ниженаведених: проксимальних міжфалангових суглобах, п'ястно-фалангових, суглобах зап'ястя (рахуються як 1 суглоб) та плюснефалангових суглобах.

^ВПацієнтів із результатом <6 балів не відносять до хворих із РА, але вони можуть відповідати критеріям в подальшому (не обов'язково одночасно), під час наступної оцінки.

^ГПід ураженням суглобу розуміють припухлість і болючість під час обстеження; їх можна підтвердити, виявляючи за допомогою візуалізаційних методів дослідження синовіт. Не підлягають оцінці дистальні міжфалангові суглоби, I зап'ястно-п'ястний і I плесно-фаланговий суглоби (їх ураження є типовим для деформуючого остеоартрозу).

^ДСуглоби: плечовий, ліктьовий, кульшовий, колінний, гомілковостопний.

^ЕСуглоби: п'ястно-фалангові, проксимальні міжфалангові, II–V плесно-фалангові, міжфаланговий великого пальця руки і суглоби зап'ястя.

^ЄОкрім ≥ 1 малого суглобу, можуть бути ураженими інші малі суглоби, великі суглоби або суглоби, яких не відносять до малих або великих (напр., висково-нижньощелепний, ключично-акроміальний, грудинно-ключичний і т. д.).

^Ж«Негативний» результат означає величини (виражені в міжнародних одиницях [МО]), що не перевищують верхню межу норми (ВМН) для визначеного тесту в даній лабораторії; «низький титр» = величини, які перевищують ВМН у ≤ 3 рази; «високий титр» = величини, які перевищують ВМН у > 3 рази.

^ЗВказана пацієнтом тривалість суб'єктивних або об'єктивних симптомів синовіту (напр., біль, припухлість, підвищена чутливість) суглобів, клінічно уражених на момент оцінки пацієнта (незалежно від того, чи отримує лікування).

АЦЦП — антитіла до циклічних цитрулінованих пептидів, СРБ — С-реактивний білок, ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів, РФ — ревматоїдний фактор [1,10].

Диференційна діагностика. Системний червоний вовчак, системна склеродермія, дерматоміозит і поліміозит, змішане захворювання сполучної тканини, системний васкуліт, ревматична поліміалгія, асоційований з інфекцією артрит, рання стадія спондилоартропатії, особливо з ураженням периферичних суглобів.

Диференціювання симптомів артриту

Симптоми	Ймовірний діагноз
ранкова ригідність	РА, деформуючий остеоартроз, ревматична поліміалгія, хвороба Стілла, псоріатичний артрит, анкілозуючий спондилоартрит, системна склеродермія, вірусний артрит
симетричний артрит дрібних суглобів	РА, СЧВ, змішане захворювання сполучної тканини, вірусний артрит
мігруючий артрит	СЧВ; вірусний артрит; гострий лейкоз; лімфома; артрит, асоційований з іншими неопластичними захворюваннями; ревматична лихоманка
наявний ревматоїдний фактор	РА, синдром Шегрена, системний червоний вовчак, системна склеродермія, змішане захворювання сполучної тканини, поліміозит або дерматоміозит, саркоїдоз, кріоглобулінемія (особливо асоційована з вірусним гепатитом С); хронічні запальні захворювання печінки (особливо хронічний вірусний гепатит), хронічні запальні захворювання легень, новоутворення (особливо лімфопроліферативні захворювання), вірусні (СНІД, інфекційний мононуклеоз, грип) і бактеріальні інфекції (туберкульоз, лепра, сифіліс, бруцельоз, сальмонельоз, бореліоз, підгострий ендокардит), інвазивні інфекції (в т. ч. малярія, філяріоз, шистосомоз)
лихоманка до 40 °С	хвороба Стілла, СЧВ, бактерійний артрит, гострий напад подагри
лейкоцитоз (>15 000/мкл)	бактеріальний артрит, бактеріальний ендокардит, хвороба Стілла, системний васкуліт
лейкопенія	СЧВ, синдром Шегрена, вірусний артрит

Лікування. Метою лікування є клінічна ремісія згідно з визначенням ACR і EULAR або принаймні низька активність хвороби, якщо досягнення ремісії є малоімовірним. Цю мету потрібно досягнути протягом 6 міс., при умові, що лікування слід змодифікувати або цілком змінити, якщо немає покращення через 3 місяці його застосування [1,10].

Алгоритм фармакотерапії РА згідно EULAR 2016

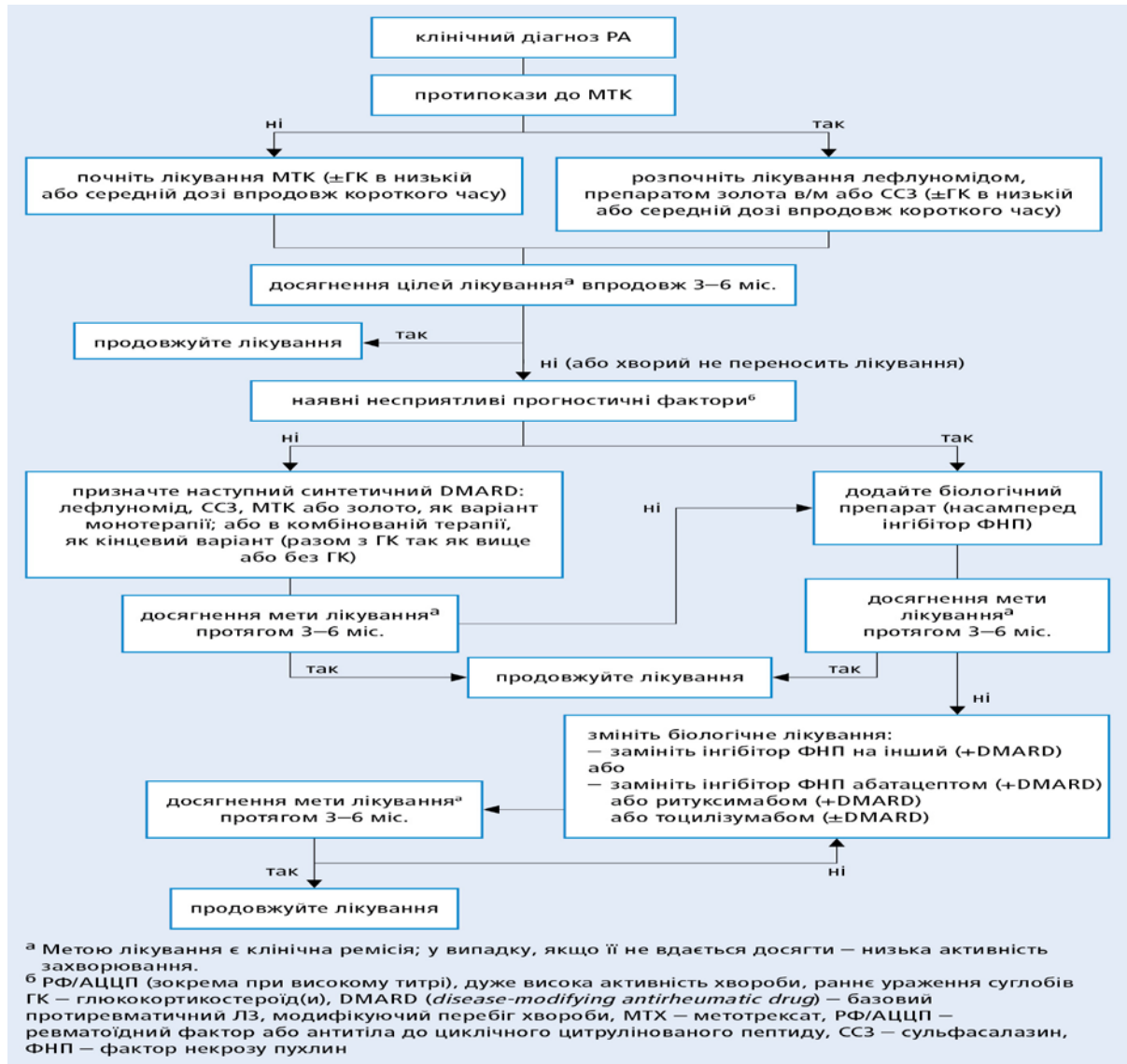


Рисунок 1 - Алгоритм лікування РА відповідно до рекомендацій EULAR (2016)

Хворобомодифікуючі антиревматичні препарати (ХМАРП): відіграють основну роль в лікуванні РА, оскільки запобігають деструктивним змінам у суглобах або відтермінують їх виникнення. Ці ЛЗ необхідно призначити негайно після постановки діагнозу. ХМАРП поділяють на:

1) синтетичні (сХМАРП)

- традиційні (тсХМАРП): метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, сполуки золота, хлорохін, гидроксихлорохін;
- цільові (цсХМАРП): тофацитиніб (інгібітор янус-кіназ JAK3 і JAK1), баріцитиніб (інгібітор JAK1 і JAK2);

2) біологічні (бХМАРП)

- оригінальні (боЛЗМПЗ): антицитокінові — адаліумаб, анакінра,

цертолізумаб, етанерцепт, голіумаб, інфліксимаб, тоцилізумаб;
неантицитокінові — абатацепт, рутиксимаб;

– біосиміляри (бсХМАРП), напр., біосимілярний інфліксимаб.

Вибір ЛЗ залежить від активності та тривалості захворювання, терапії, яка раніше застосовувалась, прогностичних факторів (погіршують прогноз: аутоантитіла [РФ і/або АЦЦП, особливо у високому титрі], дуже висока активність захворювання, рання поява ерозій), супутніх захворювань, а також від протипоказань, небажаних ефектів і доступності ЛЗ.

В першу чергу у хворих з активним РА застосовуйте метотрексат (МТХ) в дозі, що поступово підвищується до оптимальної дози (25–30 мг/тиж.) → табл. 16.1-6 протягом декількох тижнів або дещо нижчої, якщо з'являються небажані ефекти і зберігаються протягом 8–12 тижнів (після цього періоду оцініть ефективність терапії), з відповідним поповненням фолієвої кислоти (≥ 5 мг/тиж.). МТХ при терапії першої лінії призначається в монотерапії або в поєднанні з іншими тсХМАРП. При наявності протипоказань до МТХ або його непереносимості → лефлуномід або сульфасалазин в монотерапії або в комбінації. На початку лікування розгляньте доцільність додаткового призначення ГК (преднізон, метилпреднізолон або преднізолон), дозу якого знижуйте якнайшвидше, наскільки на це дозволить клінічний стан, та відмініть (зазвичай впродовж 3 міс., винятково 6 міс.); пам'ятайте про профілактику/лікування остеопорозу. Якщо, незважаючи на застосування тсЛЗМПЗ в оптимальній дозі протягом 6 міс. не досягнуто мети лікування, або протягом 3 міс. не спостерігалось покращення, або розвинулись небажані ефекти (при непереносимості МТХ спочатку спробуйте змінити шлях введення, тобто з п/о на в/м або п/ш); водночас розгляньте доцільність [1,10]:

1) у хворих без несприятливих прогностичних факторів — заміни на інший/інші тсХМАРП або додаткового призначення іншого/інших тсХМАРП, найкраще одночасно з ГК впродовж нетривалого часу (вище);

2) у хворих із несприятливими прогностичними факторами — додаткове призначення бХМАРП (інгібітора ФНП, абатацепту, інгібітора ІЛ-6 або ритуксимабу) можл. цсХМАРП (інгібітора JAK — тофацитинібу або баріцитинібу).

Тактика лікування РА наведена на рис. 2.



Рисунок 2 - Тактика ведення хворих на РА із застосуванням ефективних сучасних методів лікування

Всі бХМАРП та цсХМАРП призначайте в комбінації з МТХ (7,5–10 мг/тиж.) або з іншими тсХМАРП. У разі непереносимості тсХМАРП ЛЗ вибору з групи бХМАРП повинен бути інгібітор ІЛ-6 або цсХМАРП. Якщо мети лікування надалі не досягнуто — розгляньте доцільність комбінованої терапії іншим бХМАРП або цсХМАРП із тсХМАРП. Після досягнення тривалої ремісії і відміни ГК поступово зменшуйте дозу або збільшуйте перерви між дозами бХМАРП, особливо, якщо хворий отримує тсХМАРП. Можна розглянути разом з пацієнтом доцільність поступового зниження дози тсХМАРП, але слід пам'ятати про те, що припинення терапії тсХМАРП у пацієнтів в стані ремісії приводить до загострення хвороби в $\approx 70\%$ випадків і значно важче повторно досягти ремісії. У виняткових ситуаціях можна розглянути доцільність застосування азатіоприну або циклоспорину (циклофосфаміду, як виняток) [1,10].

НПЗП п/о застосовуйте виключно з метою разового купірування об'єктивних і суб'єктивних симптомів запалення. При наявності протипоказів або непереносимості застосуйте парацетамол і/або слабкі опіюїди (напр., трамадол).

ГК внутрішньосуглобові ін'єкції — розгляньте доцільність, коли захворювання (або його загострення) уражає тільки один або декілька суглобів (повторні ін'єкції в той сам суглоб виконуйте не частіше, ніж кожні 3 міс.); перед ін'єкцією необхідно виключити інші причини загострення змін

у суглобах, як, напр., інфекція або спричинений кристалами синовіт.

Дози в залежності від розмірів суглоба: метилпреднізолону ацетат 4–80 мг, бетаметазон 0,8–4 мг, дексаметазон 0,2–6 мг.

Реабілітація. Застосуйте на кожному етапі захворювання:

1) *кінезотерапія* — збільшення сили м'язів, покращення мобільності, профілактика контрактур і деформацій, уникнення інвалідності;

2) *фізіотерапія* — електро-, лазеро-, термо-, кріотерапія, масажі і бальнеотерапія викликають анальгезуючий, протизапальний та міорелаксуючий ефект;

3) *психологічна підтримка*.

Хірургічне лікування розглядається у разі:

1) сильного болю, незважаючи на максимальну консервативну терапію;

2) зруйнування суглобу, яке настільки обмежує об'єм рухів, що призводить до важкого порушення мобільності. Види оперативних втручань: синовіектомія, реконструкційні або корекційні операції, артродез, алопластика.

Профілактика. Первинна профілактика РА передбачає створення нормальних умов для життя та праці, раціональне харчування, загартування організму. До вторинної профілактики РА належить застосування протягом багатьох місяців і років базисних препаратів (метотрексату, D-пеніциламіну, сульфасалазину, хлорохіну). Диспансерний нагляд за хворими та обстеження на активність запального процесу здійснюють кожні 2–3 міс. [8,10].

Схема профілактики остеопорозу при РА:

1. Препарати кальцію — 1000–1500 мг/добу + вітамін D — 400–800 МО/добу один раз увечері під контролем кальцію в сироватці крові та сечі (обов'язкові при допоміжному поєднанні з бісфосфонатами і кальцитоніном).

2. Бісфосфонати:

- етидронат по 400 мг/добу щодня перорально 2 тиж; 3 міс — перерва; курси — 3 рази на рік;

- клодронат по 400 мг щодня 1 міс; 2 міс — перерва; курси — 4 рази на рік;

- памідронат по 150 мг щодня протягом 1 року;

- алендронат по 10 мг 1 раз на добу за 30 хв до їди чи 70 мг 1 раз на тиждень; для профілактики — по 5 мг/добу чи 35 мг 1 раз на тиждень;

- ризедронова кислота по 5 мг щодня чи 35 мг 1 раз на тиждень.

Терапія бісфосфонатами застосовується протягом 3–5 років. Таблетки запивати тільки водою (не менше 100 мл). У найближчий час після прийому

ліків забороняється лягати, вживати молочні продукти, препарати кальцію та заліза.

3. Кальцитоніни по 200 МО/добу інтраназально чи 100 МО/мг в/м протягом 2 міс; 2 міс — перерва; курси — 3 рази на рік протягом 3–5 років.

4. Активні метаболіти вітаміну D (альфакальцидол, кальцитріол) — 0,5–1 мкг/добу щодня не менше 12 міс.

Обмежене використання гормонозамісної терапії при РА та інших системних захворюваннях пов'язане з їх здатністю підвищувати ризик розвитку раку молочної залози, тромбозів та емболій. Ефективність інших засобів (фториди, анаболічні стероїди тощо) переконливо не доведена [8,10].

ПОДАГРА

Подагра - артрит, спричинений кристалізацією урату натрію в синовіальній рідині, фагоцитозом кристалів та утворенням їх депозитів у тканинах суглобів та в інших тканинах і органах. Гіперурикемія — концентрація сечової кислоти в сироватці >7 мг/дл (420 мкмоль/л): первинна (спричинена генетично-зумовленими дефектами ферментів, що приймають участь в пуриновому обміні) і набута. Причини набутої гіперурикемії:

1) збільшений прийом пуринів з їжею — м'ясні продукти, особливо субпродукти, бульйони, деякі морські продукти;

2) пришвидшений розпад АТФ — в т. ч. у результаті зловживання алкоголем;

3) підвищений прийом фруктози — деякі фрукти та фруктові напої;

4) підвищений розпад нуклеотидів в організмі — в т. ч. при мієло- та лімфопроліферативних хворобах, гемолітичній анемії, справжній поліцитемії, мононуклеозі, а також під впливом радіотерапії або ЛЗ, що застосовуються в онкологічних хворих, та імунодепресантів в осіб після органної трансплантації (циклоспорин);

5) знижена ниркова екскреція сечової кислоти — в т. ч. у хворих з полікістозом нирок, свинцевою нефропатією;

6) інші — напр., надмірне фізичне навантаження [10].

Фактор, що відповідає за кристалізацію сечової кислоти або урату натрію у синовіальній рідині та в тканинах осіб з гіперурикемією, залишається невідомим.

Запальний процес у суглобах, спричинений кристалами, може бути гострим або хронічним. Рецидивуючі епізоди гострого артриту (напади подагри) та перехід процесу у хронічний стан призводять до прогресуючого

ушкодження суглобового хряща та кісток. Відбувається депонування кристалів урату натрію в навколосуглобових тканинах, вушних раковинах (тофуси), нирках (в інтерстиціальній тканині нирок, збірних трубках та сечоводах) та в багатьох інших тканинах і органах.

Клінічна картина. Чоловіки хворіють найчастіше у віці після 40 р., а жінки — після менопаузи.

1. Напад подагри: проявляється раптовим, дуже сильним болем та набряком суглобу; в межах суглобу відмічається гіперемія, шкіра стає напруженою, блискучою, швидко виникає злушення епідермісу, в підшкірній клітковині розвивається набряк, а в великих суглобах — прояви надмірного накопичення рідини. Симптоматика найчастіше (раніше чи пізніше у ≈ 95 % хворих) починається з ураження I плесно-фалангового суглоба і виникає вранці-рано. Також можуть уражатись гомілковостопні, колінні суглоби, рідше суглоби верхніх кінцівок. Нелікований напад подагри триває від 10 днів до 3 тиж. і самостійно минає. Фактори, що провокують напад: прийом алкоголю або значної кількості харчових продуктів, що містять пурини (особливо м'яса), значне фізичне навантаження, фізична травма або оперативне втручання, інфекція, прийом ЛЗ (зокрема тіазидних або петльових діуретиків, циклоспорину [напр., в осіб після органної трансплантації], ацетилсаліцилової кислоти) [5,10].

2. Типовий перебіг: 4 стадії — безсимптомна гіперурикемія, напади артриту, періоди між нападами, хронічна (тофусна) подагра. Останнім часом запропоновано нову класифікацію перебігу подагри: А — високий ризик захворювання (в основному гіперурикемія), без клінічних проявів та депозитів кристалу урату натрію в тканинах при дослідженні під мікроскопом або візуалізаційному дослідженні; Б — безсимптомна гіперурикемія, наявні депозити урату натрію; В — напади подагри; Г — тофусна форма; хронічний артрит, при РГ дослідженні — кісткові ерозії. Тривалість безсимптомної гіперурикемії буває різною, а більшість осіб із гіперурикемією ніколи не захворіє на подагру. У хворих після нападу подагри можна очікувати його рецидиву, зазвичай через часовий проміжок від 6 міс. до 2 років. Періоди між нападами є цілком безсимптомними. З часом напади виникають щораз частіше і поступово (переважно через 5–10 років) розвиваються хронічні запальні зміни в багатьох суглобах. Депозити уратів збільшуються в суглобах та інших тканинах (тофуси), може розвинути ниркова недостатність. В $\approx 1/3$ хворих розвивається нефролітіаз, що може проявлятись нирковою колікою; у 20–40 % хворих спостерігається

протеїнурія. Ураження нирок призводить до артеріальної гіпертензії, наростають симптоми супутніх захворювань. Із гіперурикемією часто співіснують гіперліпідемія, гіперглікемія, ожиріння та артеріальна гіпертензія, у зв'язку з чим ризик розвитку серцево-судинних захворювань на фоні атеросклерозу є підвищеним. Ускладненням подагри може бути асептичний некроз головки стегнової кістки [11].

Діагностика

Допоміжні дослідження

1. Лабораторні дослідження: підвищена концентрація сечової кислоти в сироватці (під час нападу може бути в межах норми), часто підвищене виділення сечової кислоти з сечею, гіперліпідемія, підвищена концентрація глюкози та креатиніну в сироватці.

2. Синовіальна рідина: запального характеру та містить кристали урату натрію; з огляду на можливість супутньої бактеріальної інфекції завжди проведіть бактеріологічне дослідження.

3. Візуалізаційна діагностика: РГ — коли утворюються депозити кристалів у навколосуглобових тканинах, хрящах та кістках, візуалізує звуження суглобової щілини, чіткі ерозії у межах кістки, іноді обширний остеоліз. Кристали уратів натрію, що знаходяться у синовіальній рідині, при УЗД можуть створювати картину «снігової бурі», а на поверхні суглобового хряща — подвійний контур. Кристали також можуть візуалізуватися в стінках кровоносних судин. За допомогою УЗД, КТ та МРТ можна виявити депозити кристалів уратів натрію в сухожиллях.

4. Гістологічне дослідження тофусів у межах суглобів з метою визначення, чи пов'язані вони з депонуванням урату натрію (кристалічних депозитів урату натрію або сечової кислоти також можна шукати в біоптаті нирки). Матеріал необхідно фіксувати в абсолютному етиловому спирті, оскільки водний розчин формаліну, який застосовують у повсякденній практиці, може розчиняти кристали. Кристали можна також виявити у вмісті, що виділяється з фістул, які виникають у межах тофусів [10].

Діагностичні критерії

Класифікаційні критерії подагри за EULAR/ACR (2015), розроблено для осіб із ≥ 1 епізодом (нападом) набряку, болю або чутливості периферичного суглобу чи синовіальної сумки (початковий критерій). Золотим стандартом діагностики, який підтверджує діагноз, являється виявлення фагоцитованих кристалів урату натрію в синовіальній рідині ураженого запаленням суглобу, вмісті синовіальної сумки чи тофуса. Якщо їх

не виявлено або якщо дослідження не проводилось → застосуйте клінічні (типові напади подагри, тофуси), лабораторні (концентрація сечової кислоти в сироватці) та візуалізаційні (УЗД, ДЕКТ, РГ) критерії. Діагностичні критерії EULAR/ACR не врахували швидкого купірування нападу після прийому колхіцину (даний симптом полегшує діагностування захворювання).

Таблиця 5

Класифікаційні критерії подагри згідно з American College of Rheumatology та European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)^A

Критерій	Категорія	Кат егор ія
Клінічний		
схема ураження суглобів або синовіальних сумок під час нападу (будь-коли)	суглоб(и) або навколосуглобова(і) сумка(и), за винятком гомілковостопного суглоба, суглобів плесна або першого плеснофалангового суглоба (або їх ураження є виключно проявом поліартриту)	0
	гомілковостопний суглоб або суглоби плесна (як складова моно- або олігоартриту) без ураження першого плеснофалангового суглоба	1
	перший плеснофаланговий суглоб (як складова моно- або олігоартриту)	2
клінічні прояви під час нападу (будь-коли)	еритема над ураженим суглобом (зі слів пацієнта або виявлена лікарем)	1
	доторкання до суглоба або його стискання є нестерпними для пацієнта	1
	доторкання до суглоба або його стискання є нестерпними для пацієнта	1
перебіг нападу (будь-коли); наявність ≥ 2 -х з 3-х нижченаведених ознакБ: – час до появи максимальної вираженості болю	1 типовий напад	1
	рецидивуючі типові напади	2

<p><24 год – зникнення проявів впродовж ≤ 14 днів – повна редукція симптоматики у період між нападами</p>		
<p>у клінічній картині спостерігаються тофуси: проривання або крейдоподібні підшкірні вузлики, в області яких часто візуалізуються поверхневі судини, у типових локалізаціях: суглоби, вушні раковини, навколосуглобова сумка ліктьового суглоба, кінчики пальців, сухожилля (напр. ахіллове)</p>	відсутні	0
	спостерігаються	4
Лабораторний		
<p>рівень сечової кислоти в сироватці крові (мг/дл [мкмоль/л])^B</p>	<4 (240)	-4
	Від 4 до <6 (від 240 до <360)	0
	Від 6 до <8 (від 360 до <480)	2
	Від 8 до <10 (480 до <600)	3
	≥ 10 (600)	4
<p>кристали урату натрію у синовіальній рідині суглоба або навколосуглобової сумки із наявною (будь-коли) симптоматикою^Г</p>	ні	-2
	дослідження не проводилось	0
	так	підтвердження діагнозу

		Д
Візуалізаційний^Е		
кристали урату натрію в суглобі або навколосуглобовій сумці із наявною (будь-коли) симптоматикою	симптом подвійного контуру при УЗД ^Є або депозити урату при ДЕКТ ^Є	4
пошкодження суглобів, асоційоване з подагрою	≥1 ерозія при традиційній РГ кисті руки або стопи ^З	4
<p>Інтерпретація: макс. результат становить 23 бали. Для постановки діагнозу подагри достатньо отримати 8 балів. Якщо у синовіальній рідині не виявлено кристалів урату натрію, то слід відминусувати 2 бали, а при рівні сечової кислоти в сироватці крові <4 мг/дл (240 мкмоль/л) слід відминусувати 4 бали. Цим підкреслюється значимість вищевказаних ознак у зменшенні ймовірності захворювання. Калькулятор є доступним в інтернеті (http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz, а також на веб-сторінках EULAR і ACR).</p>		

Примітки:

^А Класифікація стосується виключно осіб з ≥1 епізодом (нападом) припухлості, болю чи підвищеної чутливості периферичного суглоба або синовіальної сумки (вхідний критерій). Для постановки діагнозу подагри достатньо отримати 8 балів або підтвердити наявність кристалів моноурату натрію в суглобі з наявною симптоматикою або синовіальній сумці (тобто суглобовій рідині) або тофусі (достовірний критерій).

^Б незалежно від протизапального лікування

^В Виміряний уриказним методом, найкраще в період, коли пацієнт не приймає гіпоурикемічні ЛЗ та через >4 тиж. від початку нападу (тобто у міжнападний період); якщо це можливо, повторно проведіть дослідження зі збереженням вищевказаних умов. Під час підрахунку балів необхідно врахувати максимальний показник, незалежно від часу його визначення.

^Г Повинна оцінювати спеціально навчена особа.

^Д Виявлення кристалів моноурату натрію в суглобі з наявною симптоматикою або синовіальній сумці (тобто синовіальній рідині), або тофусі підтверджує діагноз (достовірний критерій), тому в такому

випадку не потрібно враховувати інших критеріїв.

^Е У разі, якщо візуалізаційні методи дослідження недоступні — нараховують 0 балів.

^Є Гіперехогенне нерегулярне підсилення над поверхнею гіалінового хряща незалежно від кута падіння ультразвукового променя (псевдопозитивний симптом «подвійного контуру» може виникати на поверхні хряща, однак повинен зникати після зміни кута прикладання датчика).

^Ж Наявність «колірних кодів» уратів в суглобі або навколосуглобній ділянці; зображення повинні бути виявлені за допомогою сканера ДЕКТ при напрузі 80 кВ і 140 кВ та проаналізовані за допомогою спеціально розробленої для подагри програми та алгоритму (2-material decomposition), за допомогою якого проводять ідентифікацію уратів на основі колірних кодів. Позитивний результат — наявність урату (колірного коду) в межах суглоба або навколосуглобових тканин (до депозитів урату не зараховуються наступні зміни: в нігтьовому ложі, розміром менше міліметра, у шкірі, спричинені рухом, збільшення жорсткості випромінювання або судинні артефакти).

^З Дефект кіркового шару зі склеротичною облямівкою і нависаючими краями («штампований»; за винятком дистальних міжфалангових суглобів і ознаки «крил чайки», оскільки вказані ураження можуть спостерігатись при деформуючому остеоартрозі).

ДЕКТ — двохенергетична комп'ютерна томографія [10].

Диференційна діагностика

1. **Напад подагри:** гострий артрит, спричинений кристалами пірофосфату кальцію (попередня назва — псевдоподагра), гіперліпідемія, септичний артрит, реактивний артрит, травма, гемартроз, сироваткова хвороба, ранні симптоми інших хронічних артритів, запальна реакція при ДОО.

2. **Хронічна подагра:** ревматоїдний артрит, деформуючий остеоартроз.

Лікування полягає у запобіганні гіперурикемії та її зниженні, а в подальшому — в опануванні клінічної симптоматики, що спричинена в окремих системах та органах кристалами уратів [10].

Загальні рекомендації

1. Зниження маси тіла в осіб із надмірною вагою та осіб з ожирінням.
2. Дієта з низьким вмістом пуринів: з вилученням продуктів,

перерахованих вище серед причин набутої гіперурикемії. Рекомендується вживання молока та молочних виробів із низьким вмістом жиру.

3. Слід уникати прийому алкоголю (особливо пива) та тютюнопаління.

4. Збільшення фізичної активності.

5. Систематично проводьте скринінг співіснування інших захворювань (особливо ниркової недостатності, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, інсульту, захворювань периферичних артерій, ожиріння, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету) [10,11].

Лікування нападу подагри

Застосовуйте колхіцин, НПЗП, ГК системно або внутрішньосуглобово. У хворих з дуже тяжкими, поліартритичними нападами подагри розгляньте доцільність комбінованої терапії (колхіцин з НПЗП або ГК).

1. Колхіцин п/о: 1 мг і через 1 год — 0,5 мг. Якщо напад триває, можете призначити наступні 0,5 мг через 12 год, пізніше 0,5 мг до 3-х разів протягом наступної доби. У разі появи небажаних ефектів (спастичний біль у животі, діарея, нудота та блювання) → колхіцин відмінюють. Проінструктований хворий у разі нападу подагри може приймати колхіцин самотійно (таблетка «в кишені»).

2. НПЗП п/о (класичні або інгібітори ЦОГ-2; препарати →табл. 16.12-1) у максимальних рекомендованих терапевтичних дозах (з інгібітором протонної помпи — при наявності показань). Ацетилсаліцилову кислоту не призначають, оскільки вона зумовлює зростання концентрації сечової кислоти у плазмі крові.

3. ГК п/о (впродовж 3–5 днів у дозі, еквівалентній 30–35 мг преднізолону); особливо показаний у хворих із протипоказаннями до колхіцину і НПЗП. Розгляньте доцільність внутрішньосуглобової ін'єкції у випадку моноартриту з добре доступною локалізацією; у хворих після органної трансплантації може виявитись лікуванням вибору, однак пов'язане з високим ризиком інфікування суглобу.

4. Канакінумаб — людське моноклональне антитіло до ІЛ-1 β , показане у пацієнтів із частими нападами (≥ 3 напади за останніх 12 міс.), які не можуть приймати НПЗП, колхіцин та ГК; протипоказаний при активній інфекції.

Хронічне лікування

І. Лікування, що знижує концентрацію сечової кислоти в плазмі.

Показання: рецидивуючі напади подагри ($>2 \times$ на рік), тофуси, подагрична артропатія, уратний літіаз; розгляньте доцільність застосування

від початку захворювання, особливо у хворих віком <40 років, з урикемією >480 мкмоль/л (8,0 мг/дл) або супутніми захворюваннями (напр., порушенням функції нирок, артеріальною гіпертензією, коронарною хворобою або серцевою недостатністю), а також у безсимптомних хворих зі значною гіперурикемією (>720 мкмоль/л [12 мг/дл]) або із загрозою розвитку синдрому лізису пухлини.

Мета лікування: досягнути та зберегти до кінця життя концентрацію сечової кислоти у сироватці <360 мкмоль/л (6 мг/дл), а в хворих із тофусами, хронічною артропатією або частими рецидивами початково <300 мкмоль/л (5 мг/дл) з метою швидшого розчинення кристалів урату натрію (після розчинення депозитів можна зменшити інтенсивність лікування, яке знижує концентрацію сечової кислоти). Не знижуйте урикемії <180 мкмоль/л (3 мг/дл), оскільки це може збільшити ризик розвитку симптомів хвороби Паркінсона та хвороби Альцгеймера.

Профілактична терапія: з метою уникнення загострення подагри розпочніть лікування, що знижує концентрацію сечової кислоти (особливо інтенсивне) через \approx 2 тиж. після завершення нападу подагри та попередьте його профілактичним прийомом колхіцину (0,5–1,0 мг/добу), а вразі протипоказань або непереносимості — НПЗП в низькій дозі, прийом яких слід продовжувати протягом 6 міс. Якщо під час лікування розвинеться напад подагри — продовжуйте терапію [10,22].

Лікарські засоби:

1) інгібітори ксантинооксидази

а) алопуринол — ЛЗ першого ряду, починають зі 100 мг/добу п/о, кожні 2–4 тиж. збільшують на 100 мг до макс. 600 мг/добу (змодифікуйте дозування при зниженому кліренсі креатиніну); може викликати синдром гіперчутливості (гарячка, висипання, гепатит, еозинофілія, ниркова недостатність);

б) фебуксостат — ЛЗ другого ряду, призначають у разі неефективності алопуринолу або його непереносимості. Початково 80 мг/добу, можна збільшити до 120 мг/добу; метаболізується в печінці — можна застосовувати у хворих, у яких ступінь порушення функції нирок не дозволяє на збільшення дози алопуринолу.

2) урикозуричні ЛЗ: бензбромарон (50–200 мг/добу; як альтернатива — пробенецид — 1–2 г/добу) або сульфінпіразон 200–800 мг/добу п/о; показані при гіперурикемії, спричиненій порушенням ниркової екскреції сечової кислоти (<700 мг/24 год); протипоказання: вік >60 років, кліренс креатиніну

<50 мл/хв, нефролітиаз;

3) пеглотиказа — рекомбінована уриказа (розкладає сечову кислоту на алантоїн, який легко виводиться); лише у хворих з тяжкою формою хронічної тофусної подагри, у яких не досягнуто цільової концентрації сечової кислоти за допомогою вищенаведених ЛЗ, або якщо існують протипоказання до їх застосування.

II. Лікування супутніх захворювань: якщо це тільки можливо, хворий не повинен приймати ацетилсаліцилову кислоту, а також петльові і тiazидні діуретики, котрі підвищують концентрацію сечової кислоти в плазмі. Розгляньте доцільність застосування ЛЗ, які знижують ризик нападу подагри: лозартану або блокатора кальцієвих каналів під час лікування артеріальної гіпертензії, а також статинів або фенофібрату під час терапії гіперліпідемії.

Профілактика

Гіпоурікемічна терапія (алопуринол) проводиться тільки у пацієнтів, які отримують хіміотерапію з приводу злоякісних новоутворень.

Профілактику гострого нападу при подагрі здійснюють призначенням малих доз колхіцину або нестероїдних протизапальних засобів. Така терапія може використовуватися перед призначенням гіпоурікемічних препаратів з метою зменшення небезпеки гострої атаки, до нормалізації рівня сечової кислоти в крові [8].

ОСТЕОАРТРОЗ

Остеоартроз (деформуючий остеоартроз, ДОА) - захворювання, що виникає внаслідок дії біологічних і механічних факторів, які дестабілізують пов'язані між собою процеси деградації та утворення суглобового хряща і субхондріального шару кістки, та остаточно уражають усі тканини суглоба. В основному характеризується артралгією, обмеженням мобільності суглобу, крепітаціями та вторинними запальними змінами (напр., ексудатом у суглобі) різного ступеня вираженості, без загальносистемних проявів. Форми: первинна (частіша, причина невідома) і вторинна (зумовлена місцевими ушкодженнями структур і аномаліями будови суглобу або загальносистемними захворюваннями) [6,10].

Причини вторинного ДОА:

- 1) травми суглобів — гострі та хронічні;
- 2) вроджені причини та аномалії розвитку — напр., асептичний некроз головки стегнової кістки у дітей (хвороба Легг-Кальве-Пертеса [Legg-Calvé-Perthes]), вроджена дисплазія кульшового суглоба, епіфізеоліз, вкорочення

нижньої кінцівки, варусна або вальгусна деформації, синдром гіпермобільності суглобів, дисплазії кістково-суглобового апарату;

3) метаболічні — охроноз, гемохроматоз, хвороба Вільсона-Коновалова, хвороба Гоше;

4) ендокринні — акромегалія, гіперпаратиреоз, ЦД, ожиріння, гіпотиреоз;

5) захворювання, спричинені депонуванням солей кальцію — хондрокальциноз, гідроксиапатитова артропатія;

6) інші захворювання кісток і суглобів — переломи, асептичний некроз, інфекції, подагра, ревматоїдний артрит та інші артрити, хвороба Педжета, остеопетроз (мармурова хвороба кісток), розшаровуючий остеохондрит;

7) нейродистрофії кісток і суглобів — суглоби Шарко;

8) інші — зокрема, кесонна хвороба, гемоглобінопатії, хвороба Кашина-Бека, хвороба Мселені.

Фактори ризику: похилий вік, жіноча стать, надмірна вага та ожиріння (головним чином стосується колінних суглобів), генетичні мутації (напр., гену колагену II типу), механічні фактори (професія, яка вимагає частого згинання колін, заняття професійним спортом, ослаблення сили навколосуглобових скелетних м'язів, перенесені травми, сидячий спосіб життя, інтенсивний аматорський біг), порушення глибокої чутливості.

Особливу форму становить дифузний ідіопатичний скелетний гіперостоз, при якому процеси репарації явно домінують над деструктивними процесами. Вирізняють місцеву (напр., виключно з ураженням хребта) і дифузну (стосується багатьох суглобів) форми [10].

Клінічна картина. У клінічній картині зазвичай переважає один із варіантів патологічних змін, найчастіше це деструктивні або проліферативні зміни кісткової тканини, рідше запальний процес. Для різних локалізацій уражень більшість клінічних симптомів мають спільний характер:

1) артралгія — домінуючий прояв, виникає в ураженому суглобі під час руху, при дуже запущених ураженнях — сильний біль, з'являється також під час відпочинку і вночі; найбільш характерною ознакою є максимальна вираженість болю під час перших рухів після періоду спокою (т. зв. стартовий біль) та поступове її зниження під час наступних рухів; нічний біль може свідчити про залучення в патологічний процес кісткового мозку, натомість джерело болю, який виникає під час руху, часто знаходиться в навколосуглобових м'яких тканинах.

2) обмеження мобільності суглобу, з вторинною атрофією навколишніх

м'язів;

3) симптоми, що виникають рідше — розширення і деформація кісткових контурів суглоба, чутливість під час пальпації суглоба, крепітації під час рухів, ексудат у суглобі.

Хвороба розвивається повільно, зазвичай з періодами загострення і ослаблення клінічних проявів, прогресує незалежно від лікування, ніколи не регресує, хоча лікування може сприятливо впливати на перебіг захворювання. Ступінь інвалідності залежить від локалізації та запущеності хвороби.

1. ДОО кульшового суглобу (коксартроз): вирізняють форми зі сплющеною (з дисплазією), занадто глибокою (з протрузією) та правильною кульшовою западиною. Біль може відчуватись у кожній ділянці стегна, але частіше спереду, у пахвині та в коліні; зазвичай не іррадіює до сідниць та інших тканин, розташованих вище суглобу. У багатьох хворих співіснує біль в ділянці клубового гребеня, однак його причиною зазвичай є неправильне навантаження на хребет. Обмеження мобільності рухів розвивається швидко; в першу чергу обмежується рух внутрішньої ротації і рух надмірного розгинання. Вторинно може виникати запалення місць прикріплення сідничних м'язів до великого вертлюга та бурсит вертлюжної сумки (біль бічної поверхні стегна), атрофія сідничних м'язів та відносно вкорочення кінцівки; вказані зміни частіше розвиваються на протилежній, перевантаженій стороні. [10].

2. ДОО колінного суглобу (гонартроз): біль відчувається в суглобі та верхній частині гомілки. Зазвичай хворий відчуває сильніший біль коли спускається, аніж коли піднімається сходами. Бічні рухи колінної чашечки, притискуваної до стегнової кістки, переважно викликають біль. Згинальні та розгинальні рухи в суглобі можуть викликати відчувальні рукою крепітації. Майже завжди порушена вісь кінцівки — частіше варусна, ніж вальгусна деформація. Нерідко в суглобі виявляють ексудат, часом також кісту у підколінній ямці (кіста Бейкера). Контури колінного суглобу стають щільнішими та деформуються. Часто вторинно розвивається ослаблення і атрофія квадрицепса стегна, ентезопатія бічних зв'язок суглоба, місць кріплення згиначів коліна та бурсит «гусячої лапки», що також викликає біль. В запущених випадках розвивається згинальна контрактура колінного суглобу. На основі локалізації деструктивних уражень суглобового хряща вирізняють форми: медіальну (найчастіша, супутня варусній деформації колін); латеральну (рідкісна, співіснує з вальгусною деформацією колін) і пателло-феморальну (т. зв. пателло-феморальний конфлікт) [5,10].

3. ДОО суглобів кистей рук: біль у суглобах (рідко є дуже докучливим; ураження часто є неболючим), може спостерігатись короткотривала ранкова ригідність суглобів (до 30 хв), деколи також після періоду спокою. Уражаються обидві кисті рук, що призводить до ущільнення контурів суглобів та їх деформацій (найчастіше підвивихів). Переважно уражені дистальні міжфалангові суглоби (ДМС) і проксимальні міжфалангові суглоби (ПМС) II–V пальців і основи великого пальця кисті; характерними є випуклості та деформації в районі ДМС (вузлики Гебердена →рис. 1.32-3), і/або ПМС (вузлики Бушара →рис. 1.32-3). Дегенеративні ураження переважно супроводжуються запальною реакцією різного ступеня вираженості в межах суглобів. У небагатьох випадках розвивається значне порушення функціональності кистей рук; перебіг такого варіанту хвороби характеризується появою ексудатів та кісткових дефектів — діагностують ерозивну форму ДОО кистей рук [10,11].

4. ДОО суглобів хребта (спондилоартроз): домінує біль у паравертебральній ділянці, що зазвичай посилюється під час руху. На основі характеру скарг неможливо диференціювати вид дегенеративних змін (ураження міжхребцевого диску, фасеткових суглобів, реберно-хребцевих суглобів, зв'язок хребта чи наявність остеофітів). При гіперостозі хребта (хворобі Форестьє) біль загалом є слабким, тупого характеру, змінної інтенсивності. Мобільність хребта є значно зниженою, однак його повний анкілоз, на відміну від АС, ніколи не розвивається. Найпоширенішими дегенеративними змінами хребта (хоча і з обмеженим клінічним значенням) є крайові остеофіти тіл хребців. Це не ДОО в повному значенні слова, оскільки остеофіти розташовані навколо міжхребцевого диска, який не має суглобової капсули, а отже не є суглобом.

5. ДОО інших суглобів: може стосуватись будь-якого суглобу, в тому числі плечового, акроміально-ключичного, крижово-клубового, гомілковостопного, скронево-нижньощелепного суглобу, суглобів стопи (т. зв. вальгусна деформація першого пальця стопи або ригідність першого пальця стопи, молоткоподібні пальці стопи).

6. Поліартритична форма: уражені суглоби у ≥ 3 вищевказаних основних локалізаціях [10].

Діагностика

Допоміжні дослідження

1. РГ суглобів: до типових уражень належать звуження суглобової щілини внаслідок деструкції хряща, дегенеративні кісти (геоди) в епіфізах

внаслідок руйнування кісткової тканини, ущільнення субхондральної кісткової тканини (склеротизація), остеофіти (кісткові розростання) на межі хряща і кістки. Класифікація Келлгрена-Лоуренса вираженості радіологічних змін при ДОО: 0 — без уражень; 1 — дрібні остеофіти, 2 — виражені остеофіти, 3 — великі остеофіти та помірне звуження суглобової щілини, 4 — дуже великі остеофіти, суглобова щілина дуже звужена, субхондральний остеоосклероз.

2. Інші методи візуалізаційної діагностики (КТ, МРТ, УЗД, сцинтиграфія): можуть бути необхідними для диференціювання з іншими захворюваннями суглобів та кісток. МРТ може виявляти доволі ранні зміни, ще до появи клінічних та рентгенологічних симптомів.

Діагностичні критерії

Діагноз базується на клінічних проявах. Якщо клінічна картина є нетиповою, проведіть класичне РГ дослідження з метою підтвердження діагнозу або виключення інших захворювань. Виявлення типових дегенеративних уражень, що не супроводжуються болем або порушенням функції, не дозволяє діагностувати ДОО [10].

Диференційна діагностика. Клінічні і радіологічні прояви настільки характерні, що рідко вимагають диференціювання з іншими хворобами суглобів, проте необхідно пам'ятати про такі захворювання, як хондрокальциноз (артропатія, пов'язана з депонуванням кристалів пірофосфату кальцію), синовіальна остеохондрома чи асептичний некроз голівки стегнової кістки. За наявності обґрунтованих сумнівів необхідно виключити вторинну форму (причини →вище). При ДОО кистей рук, особливо з виявленими при РГ дослідженні ерозіями, під час диференційної діагностики слід врахувати: РА, псоріатичний артрит, подагру та гемохроматоз.

Лікування

Головна мета: ліквідація болю та підтримка найкращої функціональності.

Немедикаментозна терапія

1. Навчання пацієнта.
2. Дієта з метою зниження маси тіла у хворих із ожирінням або надмірною вагою.
3. Фізіотерапія, головним чином кінезотерапія з метою збереження діапазону рухів у суглобі та м'язової сили; може також зменшити вираженість болю.

4. Ортопедичні засоби: напр., палиця, милиці, корекційні устілки для взуття, коректори осі кінцівки, стабілізатори колінного суглобу (в т. ч. також еластичне бандажування), зовнішня корекція позиції (медіалізація) колінної чашечки [10].

5. Хірургічне лікування:

1) артроскопічні втручання — не рекомендуються для рутинного застосування; можна розглянути доцільність їх проведення виключно у випадках із наявними механічними симптомами, такими, як раптове або рецидивуюче погіршення мобільності суглоба або «заклинення» суглоба;

2) алопластика суглобу — імплантація штучного суглобу є основним методом лікування резистентного болю або значного ступеня рухових порушень при ДОА кульшового або колінного суглобу; значно покращує якість життя;

3) пателлектомія, остеотомії, коригуючі вісь кінцівки, артродез (знерухомлення суглобу) — на даний час застосовуються рідко.

6. Втручання, які стимулюють репаративну регенерацію суглобового хряща:

1) стимуляція кістковим мозком шляхом просверлювання або проколювання шилом для артроскопії субхондральної кісткової пластинки або введення тромба в місце максимальної деструкції хряща;

2) імплантація культивованих хондроцитів, прикритих колагеновою мембраною, або засіяних перед операцією на колагенову мембрану;

3) імпланти тканин (аутологічні та алогенні) — фрагментів хряща або кістково-хрящові;

4) імпланти готових безклітинних препаратів;

5) біологічна стимуляція відновлення суглобового хряща (стовбурові клітини, які отримують з кісткового мозку, крові або підшкірної клітковини, концентрати тромбоцитів, фактори росту). Жодні з визнаних рекомендацій не рекомендують застосування вказаних методів, які, однак, стають все більше поширеними, а багато хворих домагаються їх застосування. Вважається, що їх застосування є безпечним, а лікування редукує запальний процес, гальмує деструкцію та виявляє регенераційний вплив на суглобовий хрящ. Попередні результати є обнадійливими, однак немає даних, які дозволили б сформулювати рекомендації щодо застосування вищевказаних методів [6,10].

Фармакологічне лікування

1. Анальгетичні ЛЗ (покращують якість життя та функцію кінцівки,

однак суттєвим чином не впливають на перебіг захворювання):

- починайте з парацетамолу п/о макс. 4 г/добу (при тривалому лікуванні нижчі дози), або НПЗП у мінімальній ефективній дозі (→табл. 16.12-1; пам'ятайте про небажані ефекти та протипоказання [в т. ч. активна виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, тяжка ниркова або печінкова недостатність, медикаментозна гіперчутливість, геморагічні діатези); запропоновані принципи вибору НПЗП залежно від ризику шлунково-кишкових ускладнень та серцево-судинного ризику (ССР) →табл. 16.12-2. У пацієнтів, які тривало приймають АСК (напр., для профілактики інфаркту міокарда) уникайте застосування ібупрофену.

- при наявності протипоказань, непереносимості або неефективності наведених вище ЛЗ — призначайте опіоїди, починаючи від слабких; пам'ятайте про їх побічні дії, такі як сонливість та порушення рівноваги, які можуть створювати ризик падіння та переломів;

- ЛЗ для зовнішнього застосування — НПЗП і капсаїцин — можуть ефективно купірувати біль.

2. ГК: можете розглянути доцільність одинарної внутрішньосуглобової ін'єкції у період загострення симптомів, якщо анальгетики не є достатньо ефективними, однак лише до суглобу з ексудатом; пам'ятайте про ризик некрозу та інфекції (особливу обережність слід проявити при ін'єкціях до кульшового суглобу). Якщо доступ до суглобу є технічно складним (напр., у зв'язку з анатомічною локалізацією, деформаціями або ожирінням), проведіть ін'єкцію під контролем візуалізаційного дослідження. Протизапальна та протибольова дія зберігається від 10 днів до кількох місяців [10,22].

3. Так звані повільно діючі симптоматичні ЛЗ, які застосовуються при ДОА: препарати для п/о застосування — глюкозамін сульфат, хондроїтин сульфат, діацереїн, екстракт фітостеролів та жирових кислот із плодів авокадо та сої (піаскледин) — характеризуються відносно низькою токсичністю (лише діацереїн часто викликає діарею і може спричинити порушення функції печінки), та їх ефективність вважається правдоподібною, однак не є доведеною. Якщо не наступить зниження інтенсивності болю чи покращення функції, або виникнуть прояви прогресії рентгенологічних ушкоджень — обґрунтованим буде відміна цих ЛЗ.

4. Гіалуронова кислота: у більшості (≈70 %) осіб, які пройшли лікування, після повторних курсів ін'єкцій гіалуронової кислоти до колінного суглобу спостерігалось зазвичай помірне клінічне покращення тривалістю до

кількох місяців. Увага: при ДОА у суглобовому хрящі може розвиватись асимптоматичне депонування кристалів пірофосфату кальцію — в такому випадку ін'єкції високомолекулярної гіалуронової кислоти можуть спричинити гострий артрит. Призначення препаратів гіалуронової кислоти, які мають середню молекулярну масу, може виявитись більш ефективним.

5. Інгібітори зворотнього захоплення серотоніну та норадреналіну (напр., дулоксетин, мілнаціпран): виявлено також їх центральну протибольову дію, можуть підсилити анальгетичний ефект інших ЛЗ і таким чином спричинити покращення функції опорно-рухового апарату.

6. Інші препарати з можливим позитивним ефектом: зокрема екстракт кореня мартинії запашної (*Harpagophytum procumbens*), екстракт кореневища імбиру (*Rhizoma zingiberis*), смола босвелії, що містить босвелієву кислоту, ліпідний комплекс, який отримують із зелених новозеландських молюсків, порошок з плодів шипшини.

Прогноз для життя у хворих на ОА в цілому сприятливий. Проте в багатьох країнах ОА посідає одне з провідних місць серед причин інвалідності. Це й визначає соціальну значущість захворювання. Смертність після операції з приводу ОА становить менш ніж 1% від загальної кількості всіх випадків оперативних втручань, переважно при ендопротезуванні кульшового суглоба, у зв'язку з тромбо-жировою емболією [10].

Профілактика

- попередження травматизму;
- достатня рухова активність протягом усього життя;
- зниження надмірної ваги;
- своєчасна корекція дисплазій суглоба (лікування вродженого вивиху стегна).

Фізичні навантаження

Будь-яка рухова активність, спрямована на збереження рухливості суглобів, на зміцнення м'язів, на координацію рухів дозволяє тривалий час підтримувати хорошу функцію суглоба і протистояти хворобам. Для пацієнтів, що відносяться до «групи ризику» (травма або дисплазія суглоба, надмірна вага, низька фізична підготовленість), рекомендуються вправи з дозованим навантаженням на суглоб (дозована ходьба, сходження, велосипед, плавання) [8].

СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Системний червоний вовчак (СЧВ) – це аутоімунне захворювання, яке розвивається внаслідок комбінованих порушень імунної системи, які призводять до хронічного запального процесу в багатьох тканинах та органах. Етіологія невідома [10,11].

Клінічна картина. Жінки хворіють у 6–10 разів частіше, ніж чоловіки. Приблизно 2/3 захворювань у віці 16–55 р. На початку захворювання симптоматика може бути бідною. Часто домінують загальні симптоми або симптоми в межах однієї системи чи органу. Перебіг із періодами загострень і ремісій — у 10–40 % хворих спостерігаються тривалі (>1 року) ремісії або періоди без загострень, проте у ≈ 70 % хворих незважаючи на досягнення початкової ремісії або низької активності хвороби розвивається загострення. В осіб старшого віку перебіг дещо м'якший.

1. Загальні симптоми: слабкість і швидка втомлюваність, субфебрилітет або лихоманка, зниження маси тіла.

2. Зміни на шкірі та слизових оболонках:

1) гостра шкірна форма червоного вовчака — у 60–80 % хворих із СЧВ; обмежений червоний вовчак — еритема на обличчі у вигляді метелика, окрім щік та спинки носа зміни можуть локалізуватись на чолі, навколо очей, в ділянці шиї та зоні декольте, які підсилюються під впливом сонячного світла; фотосенсибілізація зазвичай маніфестується впродовж 24 год після експозиції, зміни довго зберігаються, можуть приймати форму генералізованих (які уражають інші відкриті ділянки тіла) еритематозних, плямисто-папульозних змін, пухирів або імітувати токсичний епідермальний некроліз; в активній фазі захворювання часто виникають ерозії слизової оболонки ротової порожнини або носа;

2) підгострий шкірний червоний вовчак — у ≈ 20 % хворих із СЧВ зміни підсилюються або виникають під впливом сонячного світла, у вигляді кільцевидних, часто випуклих висипань із депігментацією в центрі, або папульозних висипань із лусочками (псоріазоподібних), зазвичай на шиї, плечах, грудній клітці; не залишають рубців, однак можуть спостерігатись порушення пігментації та телеангіектазії [10,11].;

3) хронічний шкірний червоний вовчак (дискоїдний вовчак) — найчастіше обмежується ураженням шкіри, хоча розвивається у ≈ 25 % хворих із СЧВ; дискоїдні зміни найчастіше на шкірі волосистої частини голови, обличчя, шиї та вушних раковин, залишають деформуючі рубці;

4) інші неспецифічні дерматологічні зміни — у т. ч. облісіння та

стоншення волосся, папульозна мікседема, вогнищева атрофія шкіри, пустульозні висипання;

5) васкулярні зміни — найчастіше виникають у результаті васкулітів і/або мікротромбозів; синдром Рейно (у 15–40 % хворих), сітчасте ліведо, виразки, некроз, кропивниця, пальмарна еритема, телеангіектазії нігтьових валиків, еритромелалгія, «петехії», які нагадують скалку під нігтем (насправді мікротромбози), вузлики Ослера та плями Джейнуея [10,11].

3. Зміни опорно-рухового апарату: біль у суглобах і/або м'язах (мігруючий, змінного характеру, головним чином у суглобах кистей та колінних суглобах; у $>2/3$ хворих), артрит і/або міозит (рідко), тендиніт і тендовагініт; переважно хвороба не призводить до ушкодження суглобових структур та утворення деформацій (рідкісна форма з деформацією суглобів, але на противагу РА без ерозій — артропатія Жакку [Jaccoud]); остеопороз, асептичний остеонекроз.

4. Зміни в нирках (вовчакова нефропатія): розвивається у ≈ 50 % хворих, переважно внаслідок відкладення в нирках імунних комплексів; може перебігати у формі хронічного гломерулонефриту, швидкопрогресуючого гломерулонефриту, гострої ниркової недостатності, прогресуючого зниження ШКФ, нефротичного синдрому, інтерстиціального нефриту і/або (рідше) дистального тубулярного ацидозу, часто з гіперкаліємією.

5. Зміни в дихальній системі: сухий або ексудативний плеврит (у ≈ 50 % хворих), рідко гострий лімфоцитарний інтерстиціальний пневмоніт (смертність до 50 %; у хворих, які вижили, розвивається тяжка вентиляційна недостатність рестрикційного типу), дифузна альвеолярна кровотеча, хронічний інтерстиціальний фіброз легень, легенева гіпертензія. Слід пам'ятати про легеневі ускладнення імуносупресивної терапії: інфекційну пневмонію, інтерстиціальні зміни, індуковані циклофосфамідом і метотрексатом.

6. Зміни в серцево-судинній системі: ексудативний перикардит (у ≈ 50 % хворих; рідко хронічний, рецидивуючий), зміни клапанів з помірною їх дисфункцією та неінфекційний ендокардит (Лібмана-Сакса), міокардит (рідко; зазвичай безсимптомний, переважно діагностується виявленням порушення загальної скоротливості під час ехокардіографічного дослідження у хворих із невиявленою тахікардією або неспецифічними змінами інтервалу ST і зубця T; наслідком можуть бути порушення провідності); артеріальна гіпертензія (внаслідок ураження нирок або як ускладнення кортикотерапії),

підвищений ризик раннього розвитку атеросклерозу та коронарної хвороби.

7. Зміни у нервовій системі (нейропсихіатричний вовчак): у 30–40 % хворих [10,11].

1) часто (5–15 %) – судинно-мозкові події (у т. ч. транзиторна ішемічна атака або ішемічний інсульт [$>80\%$], геморагічний інсульт, багатовогнищеві зміни, тромбоз вен твердої мозкової оболонки), епілептичні напади;

2) рідко (1–5 %) – тяжкі порушення когнітивних функцій, депресія, гострі порушення свідомості та зміни в периферичній нервовій системі (полі-і мононейропатії, міастенія, синдром Гійєна-Барре, плексопатії);

3) дуже рідко ($<1\%$) – психотичні симптоми, мієлопатії, хорія, нейропатії черепно-мозкових нервів, у т. ч. запалення та ішемічна нейропатія зорового нерву, асептичний менінгіт. Симптоми можуть бути зумовлені вторинними інфекціями, метаболічними порушеннями при СЧВ, супутнім антифосфоліпідним синдромом, небажаними ефектами застосованих ЛЗ (переважно ГК).

8. Гематологічні симптоми: лімфаденопатія (у $\approx 50\%$ хворих; зазвичай шийних, пахвових та пахвинних лімфовузлів; переважно м'які, неболючі, рухомі, до кількох сантиметрів), спленомегалія, вторинна тромботична тромбоцитопенічна пурпура (рідко) [10,21].

9. Зміни в ШКТ: порушення ковтання (рідко, зазвичай внаслідок порушень моторики стравоходу), гепатомегалія (у $\approx 1/2$ хворих; може бути проявом аутоімунного запалення), може розвинути асептичний перитоніт, васкуліт/тромбоз мезентеріальних судин, судин підшлункової залози.

Діагностика

1. Лабораторні дослідження

1) аналіз крові — прискорення ШОЕ, рівень СРБ часто у нормі або лише незначно підвищений; помірне підвищення СРБ спостерігається при загостреннях, що супроводжуються серозитом; у решті випадків підвищеного СРБ необхідно шукати інфекцію; нормохромна анемія (анемія хронічних захворювань), рідше гемолітична анемія з позитивним тестом Кумбса; лейкопенія (у 15–20 % хворих) і лімфопенія $<1500/\text{мл}$ (лейкоцитоз є, зазвичай, результатом інфекції або прийому ГК у високих дозах); тромбоцитопенія (прояв імунологічних порушень при СЧВ і/або вторинному АФС, диференціювання часто складне); панцитопенія при синдромі активації макрофагів (рідко) — вторинна до інфекції, пухлини або активного СЧВ; порушення гемостазу — пов'язані з присутністю антитіл до факторів згортання або антифосфоліпідних антитіл; підвищені концентрації

креатиніну та сечовини у сироватці (при вовчаковій нефропатії); гіпоальбумінемія і гіпергаммаглобулінемія; підвищена активність трансаміназ у сироватці;

2) аналіз сечі — протеїнурія (у 95 % хворих із вовчаковою нефропатією; може бути нефротичного характеру), в осаді сечі змінені еритроцити, лейкоцити, еритроцитарні, лейкоцитарні та зернисті циліндри (т. зв. активний осад), гематурія (рідко);

3) імунологічне дослідження — аутоантитіла ANA і аФЛ (специфічність антитіл анти-нДНК і анти-Sm для СЧВ 95–97 %); деякі асоціюються з частішою присутністю певних змін в органах, напр., анти-нДНК — вовчакова нефропатія, анти-РНП (SS-A) — міозит, анти-Sm — ураження ЦНС і вовчакова нефропатія, анти-Ro — лімфопенія, лімфаденопатія, підгострий шкірний червоний вовчак, синдром Шегрена; інші антитіла, напр., до нуклеосом, антирибосомальні (анти-Rib-P), анти-Ku-антитіла або анти-PCNA; позитивні неспецифічні реакції для сифілісу (в 1/3 хворих; вказують на можливу наявність аФЛ); знижена концентрація компонента С3 або С4 комплементу. При медикаментозному червоному вовчаку антигістонові антитіла (>95 %) і (рідше) анти-дДНК (часто без жодних клінічних симптомів).

2. *Дослідження біоптату*: при імунофлюоресцентному дослідженні біоптату шкіри з еритематозних змін і навіть шкіри без видимих патологічних змін, виявляють скупчення імуноглобулінів і компонентів системи комплементу у вигляді смужки на межі дерми та епідермісу, хоча вони також можуть виявлятися при інших захворюваннях шкіри та у 20 % здорових осіб. Біопсія нирки показана у більшості хворих із симптомами вовчакової нефропатії; дозволяє визначити тип гломерулопатії та ознаки активності і тривалості патологічного процесу в нирці, що відіграє роль у виборі лікування та оцінці прогнозу.

3. *Інші: візуалізаційні дослідження* з метою виявлення змін в органах (залежно від клінічної картини), дослідження ліквору, ЕЕГ, дослідження нервової та м'язевої провідності, нейропсихологічне обстеження (в окремих хворих із нейропсихіатричним вовчаком) [10,11].

Діагностичні критерії

Постановка діагнозу здійснюється на основі типових клінічних симптомів та результатів додаткових обстежень. Відсутність ANA свідчить проти діагнозу СЧВ (позитивні у >90 % хворих), натомість присутність антитіл анти-нДНК або анти-Sm загалом підтверджує діагноз. У клінічній

практиці часто застосовують класифікаційні критерії ACR .

Таблиця 6

Класифікаційні критерії СЧВ, запропоновані ACR

Симптом	Опис/визначення
еритема на обличчі	фіксована плоска або дещо підвищена над поверхнею шкіри еритема, розташована на щоках та спинці носа, що не виходить за межі назо-лабіальних складок
дискоїдна еритема	еритематозні ураження, дещо підвищені над поверхнею шкіри, з прилеглими явищами ороговіння, злущуванням і закупорюванням фолікулів; у випадку більш тривалих уражень можуть утворюватись атрофічні рубці
фотосенсибілізація	висипання в результаті нетипової реакції на сонячне світло, яку виявив лікар або на яку скаржився хворий
виразки в ротовій порожнині	виразки в ротовій порожнині або горлі, переважно неболючі, виявлені лікарем
артрит без ерозій	ураження ≥ 2 -х периферичних суглобів, які характеризуються болючістю, припухлістю або ексудатом
плеврит або перикардит	плеврит (плевральний біль в анамнезі або шум тертя плеври, виявлений лікарем, або ексудат у плевральній порожнині) або перикардит (задокументований на основі змін на ЕКГ або шуму тертя перикарда, або наявності ексудату в перикарді)
ураження нирок	персистуюча протеїнурія $>0,5$ г/добу або $>3+$, якщо не проведено кількісної оцінки, або наявність в сечі циліндрів (еритроцитарних, гемоглобінових, зернистих, епітеліальних або змішаних)
ураження нервової системи	напади судом або психічні порушення, без наявності іншої причини, зокрема ЛЗ, метаболічних (напр., уремія, кетоацидоз) або електролітних порушень
гематологічні порушення	гемолітична анемія з ретикулоцитозом або лейкопенія <4000 /мкл виявлена ≥ 2 -разово, або лімфопенія <1500 /мкл, виявлена ≥ 2 -разово або тромбоцитопенія $<100\ 000$ /мкл без прийому ЛЗ, які

	могли б її спричинити
імунні порушення	антитіла анти-нДНК або анти-Sm, або антифосфоліпідні антитіла (антикардіоліпінові класу IgM або IgG, або вовчаковий антикоагулянт, або хибно-позитивний результат VDRL тесту, який зберігається протягом ≥ 6 міс., підтверджений тестом іммобілізації трепонем)
наявність антиядерних антитіл	неправильний титр антиядерних антитіл у дослідженні методом непрямой імунофлюоресценції або іншим відповідним методом у довільному часі, коли хворий не приймав ЛЗ, які могли б призвести до їх утворення
Для вірогідного діагнозу СЧВ необхідна відповідність ≥ 4 -м критеріям.	

Диференційна діагностика. Змішане і недиференційоване захворювання сполучної тканини, синдром Шегрена, ранній період РА, системний васкуліт; АФС; медикаментозний червоний вовчак (причини →табл. 16.3-2); фіброміалгія з наявністю ANA, проліферативні захворювання системи крові (особливо лімфоми); первинна тромбоцитопенічна пурпура; аутоімунна анемія; інфекції. Еритема на обличчі іноді вимагає диференціювання із розацеа, себорейним дерматитом, фотодерматозами, дерматоміозитом. Симптоми, які диференціюють системні захворювання сполучної тканини [10,11].

Таблиця 7

Патологічні, а також інші стани, що можуть перебігати з наявністю аутоантитіл

Патологічні стани	Приклади
системні захворювання сполучної тканини	СЧВ, ССД, синдром Шегрена, ДМ/ПМ, ЗЗСТ, системний васкуліт, АФС, РА
реакції після прийому ЛЗ (в т. ч. медикаментозний СЧВ)	хлорпромазин, метилдопа, гідралазин, пропілтіоурацил, прокаїнамід, ізоніазид, міноциклін, D-пеніциламін, хінідин, сульфонаміди, нітрофурантоїн, ацебутолол
хронічні захворювання печінки	хронічний активний гепатит, первинний біліарний цироз, алкогольний гепатит
хронічні захворювання легень	ідіопатичний фіброз легень, азбестоз, первинна легенева гіпертензія

хронічні інфекції	спричинені туберкульозною паличкою, грам-негативними паличками
новоутворення	лімфоми, лейкози, меланома, солідні пухлини яєчника, рак молочної залози, рак легені, рак нирки
захворювання системи крові	ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, аутоімунна гемолітична анемія
здорові особи	частіше у жінок, під час вагітності, у похилому віці
інші	ЦД, хвороба Грейвса-Базедова, розсіяний склероз, підгострий ендокардит, ниркова недостатність, стан після трансплантації органу

Лікування

Загальні принципи

1. Першочерговою метою є подовження тривалості життя, профілактика органних ушкоджень і покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL), яких можна досягнути за допомогою контролю активності захворювання, а також мінімізації супутніх захворювань і токсичності ЛЗ.

2. Розрізняють лікування, що індукує ремісію або — якщо ремісії неможливо досягнути — найменшу можливу активність захворювання (див. Моніторинг), та підтримуюче лікування, що має запобігати рецидивам захворювання.

3. ЛЗ: основними ЛЗ є ГК. Одночасне застосування інших імуномодулюючих та імуносупресивних ЛЗ дає змогу зменшити дозу ГК та підвищує ефективність. Намагайтесь застосовувати ГК в найменших ефективних дозах або взагалі відмінити ГК, якщо це можливо. Підбір ЛЗ та їх доз залежить від домінуючих у клінічній картині змін та вираженості хвороби:

а) м'яка форма → індукційну терапію не застосовують; ГК (у перерахунку на преднізон) 0,1–0,2 мг/кг/добу в комбінації з антималярійним ЛЗ (напр., хлорохін п/о 250–500 мг/добу або гідроксихлорохін п/о 200–400 мг/добу); у разі довготривалої ремісії зважте доцільність поступової відміни ГК і продовження терапії антималярійним ЛЗ [10,11].;

б) помірна форма → ГК (у перерахунку на преднізон) початково 0,2–0,5 мг/кг/добу в комбінації з імуносупресивним ЛЗ (призначеним

залежно від домінуючої клінічної маніфестації →нижче);

с) тяжка форма, в т. ч. тяжкі загострення (напр., васкуліт, тяжкі генералізовані шкірні зміни [включно з загостренням підгострого шкірного червоного вовчака], полісерозит, міокардит, альвеолярна кровотеча або інтерстиціальна пневмонія, тяжкий люпус-нефрит, тяжкі гематологічні порушення, виражені симптоми з боку ЦНС, гострі периферичні нейропатії, дуже виражені загальні симптоми):

✓ ГК 1–2 мг/кг/добу п/о або в/в (у перерахунку на преднізон) або

✓ ГК, найчастіше метилпреднізолон в/в 500–1000 мг/добу протягом 3–5 днів, у подальшому преднізон, преднізолон або метилпреднізолон п/о 1–1,5 мг/кг/добу.

Після досягнення покращення дозу ГК слід поступово зменшувати на $\approx 10\%$ на тиждень. Після досягнення дози 30 мг/добу редукція становить 2,5 мг/тиж., а при дозі 10 мг/добу — 1 мг/тиж., до мінімальної, контролюючої симптоматику дози. У багатьох випадках (перш за все у хворих із ураженням нирок та ЦНС) одночасно починають лікування циклофосфамідом, який, після досягнення ремісії, можна замінити іншим імуносупресивним ЛЗ (напр., азатіоприном, циклоспорином, мофетилом мікофенолату [ММФ]). У хворих із персистуючою високою активністю захворювання, незважаючи на стандартне лікування (однак без тяжкої вовчакової нефропатії та пошкодження ЦНС) можна застосувати белімуаб [10,11].

4. Профілактика загострень:

- a) уникання експозиції до сонячного опромінення;
- b) уникання ЛЗ, що викликають медикаментозний червоний вовчак;
- c) антималярійні ЛЗ.

5. Додаткові заходи:

- профілактика остеопорозу;
- протидія факторам ризику серцево-судинних захворювань;
- профілактичні щеплення (лише тоді, коли хвороба неактивна) — особливо проти грипу і пневмококів; інші щеплення — залежно від індивідуальної оцінки ризику; застосування вакцин, що містять живі мікроорганізми, загалом є протипоказаним;
- жінок репродуктивного віку, які приймають імуносупресивні ЛЗ, слід інформувати про необхідність ефективної контрацепції (наявність аФЛ/АФС є протипоказанням до гормональної контрацепції[що містить естрогени]);
- у хворих із персистуючим високим титром аФЛ розгляньте

доцільність антитромбоцитарних ЛЗ і/або гідроксихлорохіну або хлорохіну;

○ в ситуації підвищеного ризику флеботромбозу глибоких вен нижніх кінцівок застосуйте НМГ у профілактичних дозах [22].

Лікування шкірних змін

1. Уникання експозиції до сонячного опромінення: захисний одяг, сонцезахисні креми з SPF ≥ 15 .

2. Місцеве лікування: мазі та креми з вмістом ГК (протягом короткого часу — похідні фтору зумовлюють атрофію шкіри) або інгібітор кальцинейрину (напр., 0,1 % такролімус).

3. Загальносистемне лікування: антималярійні ЛЗ, напр., хлорохін п/о 250 мг 2 × на день, підтримуюча доза 250 мг/добу або гідроксихлорохін п/о 200–400 мг/добу, підтримуюча доза 200 мг/добу; в резистентних випадках зважте доцільність призначення метотрексату (початково 10 мг 1 × на тиж., у разі потреби збільшення дози як при РА), ретиноїди (напр., ізотретиноїн початково 0,5 мг/кг 2 × на день, у подальшому 0,25–0,5 мг/кг 1 × на день; увага: тератогенний ЛЗ); можливо інші — ММФ, азатіоприн, ВВІГ, біологічні ЛЗ (напр., ритуксимаб).

Лікування гематологічних порушень

1. Аутоімунна гемолітична анемія та імунна тромбоцитопенія: зазвичай добре реагують на лікування ГК. Ефективними вважають такі імуносупресивні ЛЗ, як азатіоприн, ММФ, циклоспорин, циклофосфамід, ВВІГ, ритуксимаб. У резистентних випадках розгляньте доцільність проведення спленектомії.

2. Лейкопенія: загалом не вимагає лікування. Зазвичай добре реагує на ГК. У разі медикаментозно індукованої нейтропенії слід зменшити дозу або відмінити цитотоксичний ЛЗ, а у випадку агранулоцитозу < 500 /мкл застосуйте Г-КСФ. При лімфопенії зважте доцільність профілактики інфекції P. jiroveci (котримоксазол).

3. Тромботична тромбоцитопенічна пурпура.

4. Синдром активації макрофагів → Особливі ситуації.

Лікування артралгії, міалгії та артриту

Застосовуються НПЗП, ГК (дуже ефективні, напр., преднізон [преднізолон] до 15 мг/добу п/о), хлорохін або гідроксихлорохін (→вище), або метотрексат (10–20 мг 1 × на тиж., з фолієвою кислотою).

Лікування серозиту

Застосовуються НПЗП або ГК (зазвичай преднізон ≈ 15 мг/добу).

Антималарійні ЛЗ, метотрексат, азатиоприн також є ефективними.

Лікування вовчакової нефропатії

1. У кожному випадку ліквідуйте фактори, що пришвидшують прогресування нефропатії та здійсніть профілактику серцево-судинних захворювань.

2. У хворих із протеїнурією призначте ІАПФ/АРА. Тактика при нефротичному синдромі.

3. Імуносупресивне лікування: у всіх хворих із вовчаковою нефропатією, у т. ч. в фазі ремісії, рекомендовано гідроксихлорохін 200–400 мг/добу (можна застосувати хлорохін 250–500 мг/добу). Тактика дій залежить від класу вовчакової гломерулопатії (класифікація ISN/RPS): I — мінімальні мезангіальні зміни; II — мезангіальні проліферативні зміни із депозитами в мезангії; III — вогнищеві проліферативні зміни у гломерулах; IV — дифузні (≥ 50 % гломерул) проліферативні зміни; V — мембранозний гломерулонефрит; VI — запущений гломерулосклероз [10,11].:

✓ I клас (відсутні клінічні симптоми нефропатії) → імуносупресивне лікування виключно у разі показань, які пов'язані із позанирковими змінами при СЧВ;

✓ II клас: протеїнурія < 1 г/добу → без імуносупресивного лікування; протеїнурія > 1 г/добу → зазвичай преднізон і, можливо, інші імуносупресивні ЛЗ, залежно від клінічного прогресування хвороби; нефротична протеїнурія → ГК або інгібітор кальцинейрину (як при субмікроскопічному гломерулонефриті у дорослих); обов'язковим є ретельний моніторинг прогресування захворювання та показів до

✓ III і IV клас → необхідна інтенсивна імуносупресивна терапія (ГК + циклофосфамід або ММФ);

✓ V клас (прогноз загалом добрий) → у разі стійкої нефротичної протеїнурії застосовують ГК з імуносупресивним ЛЗ (циклофосфамід, інгібітор кальцинейрину або ММФ);

✓ VI клас → без імуносупресивного лікування; підготовка до нирковозамісної терапії; при термінальній нирковій недостатності лікуванням вибору є трансплантація нирки (можлива у пацієнтів, у яких активність хвороби не виявляється впродовж ≥ 6 міс.).

4. Етапи лікування проліферативної гломерулопатії (клас III і IV):

I. Індукція ремісії гострої фази захворювання (3–6 міс.):

а) ГК — метилпреднізолон в/в 500–750 мг впродовж 3 наступних днів, потім преднізон п/о 0,5 мг/кг/добу протягом 4 тиж., потім поступове

зниження впродовж 4–6 міс. до підтримуючої дози <10 мг/добу; а також

б) циклофосфамід 0,5 г у в/в інфузії кожних 2 тиж. протягом 3 міс. або ММФ п/о 2–3 г/добу (або мікофенолову кислоту 2160 мг/добу) протягом 6 міс. (у випадку прогресування хвороби впродовж перших 3 міс. індукційного лікування слід змінити лікування на альтернативне — циклофосфамід на ММФ або навпаки) [10,11];

в) у разі гострої ниркової недостатності, що вимагає діалізотерапії, або з явними симптомами васкуліту доповненням терапії можуть бути плазмаферези (щодня протягом 7 днів із обміном 4 л плазми під час кожної процедури);

г) у резистентних випадках можна застосувати ритуксимаб або ВВІГ;

Критерій ефективності терапії:

1) повна ремісія — зниження протеїнурії до <0,5 г/добу та зниження креатинінемії до початкового показника перед захворюванням;

2) часткова ремісія — стабілізація або зниження креатинінемії (без повернення до початкового показника перед захворюванням) та зниження протеїнурії на ≥ 50 %. Відсутність розвитку повної ремісії після 12 міс. лікування зазвичай є показом до повторної біопсії нирки. Наростання протеїнурії або креатинінемії під час зниження доз ЛЗ є показанням до повторного їх збільшення до таких, які забезпечували контроль над захворюванням;

II. Підтримуюча терапія (≥ 3 років) — метою є уникнення рецидивів або зберігання лише незначної активності захворювання: азатіоприн п/о 2 мг/кг/добу або ММФ п/о 1,0–2,0 г/добу, часто з ГК у низькій дозі (напр., преднізон п/о 5–7,5 мг/добу) [10,21].

Лікування нейропсихіатричного вовчака

1. ГК та інші імуносупресивні ЛЗ (переважно циклофосфамід) застосовуйте лише тоді, коли маніфестація нейропсихіатричного вовчака здається бути наслідком імунного процесу (що зазвичай супроводжується високою загальносистемною активністю СЧВ); завжди необхідно виключити інфекцію, вплив ЛЗ і метаболічні порушення.

2. Якщо симптоми нейропсихіатричного вовчака пов'язані з АФС застосуйте антитромбоцитарні ЛЗ і/або антикоагулянти.

3. Додатково застосуйте симптоматичне лікування (напр., протисудомні ЛЗ, антидепресанти) та протидійте факторам, що погіршують перебіг СЧВ (напр., артеріальна гіпертензія, метаболічні порушення, інфекція).

Лікування медикаментозного червоного вовчака

1. Відміна ЛЗ, який викликав симптоми; у більшості випадків призводить до зникнення симптомів протягом декількох днів.
2. Застосування впродовж певного часу НПЗП та хлорохіну (або гідроксихлорохіну) рідко є необхідним.
3. ГК: в основному з метою досягнення швидкого контролю над серозитом.
4. Хворі з вовчаком, спричиненим застосуванням гідралазину, часто вимагають імуносупресивної терапії [10,11].

Спостереження

1. У випадку хворих у повній ремісії, без органних ушкоджень та супутніх захворювань, рекомендуються контрольні огляди кожні 6–12 міс., а у решти хворих — частіше.
2. Для оцінки активності СЧВ та діагностики загострень беріть до уваги: появу нових клінічних симптомів (вираженість і тип шкірних змін, артрит, серозит, неврологічні або психотичні прояви), лабораторні показники (загальний аналіз крові, концентрація креатиніну і альбуміну в сироватці, протеїнурія, осад сечі, концентрації компонентів С3 і С4 комплементу, титр антитіл до С1q і анти-нДНК в сироватці) та показники загальної активності захворювання (напр., SLEDAI).
3. Перед вагітністю, оперативним втручанням або лікуванням естрогенами необхідно визначити аФЛ.
4. Залежно від індивідуального ризику, особливо перед інтенсивною імуносупресивною терапією, слід виконати дослідження щодо інфікування HBV, HCV, ЦМВ і туберкульозною паличкою.

Хірургічні втручання. Перед операцією оцініть активність хвороби, оскільки операція може загострити її перебіг. Рекомендується попередньо досягнути ремісію, якщо відтермінування операції не становить загрози для життя хворого. Найшвидшого покращення можна досягнути застосуванням ГК у високих дозах [5,6].

Прогноз. Найчастіші причини смерті в ранньому періоді захворювання: інфекції і тяжкі органні зміни (ураження ЦНС, серцево-судинної системи, гостра вовчакова пневмонія, тяжка нефропатія), у пізнішому періоді: ускладнення лікування (інфекції) та наслідки пришвидшеного атеросклерозу, тромбоз. Прогресування органних пошкоджень залежить значною мірою від появи артеріальної гіпертензії та застосування ГК; позитивно впливає гідроксихлорохін. У разі адекватного

діагнозу і лікування 10-річна виживаність спостерігається у ≈ 80 % хворих, а 20-річна — у 65 %. У понад половини хворих розвинуться тривалі пошкодження органів. Прогноз гірший у хворих із люпус-нефритом; незважаючи на лікування у 20 % хворих розвивається термінальна ниркова недостатність. Рецидиви СЧВ у трансплантованій нирці виникають надзвичайно рідко (2 %) [10,11].

Профілактика

Спрямована на запобігання виникнення захворювання і його загострення. Для первинної профілактики СЧВ слід виділити групу «загрозливих» хворих (родичі хворого, хворі на дискоїдний вовчак). При виявленні у них стійкої лейкопенії, збільшення ШОЕ, гіпергамаглобулінемії, антитіл до ДНК, LE-клітин, хибнопозитивної реакції Вассермана, кріоглобулінемії рекомендується такий же охоронний режим, як і хворим СЧВ. Ці особи повинні уникати інсоляції, переохолодження, їм не показані щеплення, курортне лікування, лікування препаратами золота.

Вторинна профілактика передбачає своєчасне призначення та систематичне проведення адекватної комплексної терапії.

Рекомендується:

- диспансерне спостереження ревматолога;
- суворе дотримання прийому ГКС;
- уникати щеплень;
- при загостренні вогнищ інфекції - лікувати тільки на лікарняному листі;
- уникати УФ-опромінення надмірної інтенсивності і тривалості;
- при ураженні шкіри, для захисту від сонячних променів використовувати сонцезахисні креми з високим ступенем захисту;
- уникати застосування фізіотерапевтичних процедур;
- до і після запланованих оперативних втручань збільшувати дозу ГКС [8].

СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ

Системна склеродермія (ССД) – це системне захворювання сполучної тканини, що характеризується прогресуючим фіброзом шкіри та внутрішніх органів (що призводить до їх недостатності), порушеннями морфології та функції кровоносних судин і розладами імунної системи. Етіологія невідома.

Клінічна картина. Жінки хворіють у 3–4 рази частіше. Пік захворювань у віці від 30-ти до 50-ти років [10,11].

Клінічні форми

1. Обмежена системна склеродермія (ОССД; limited systemic sclerosis — lSSc; попередня назва — «синдром CREST»): протікає зазвичай у хронічній формі, часто непомітно протягом тривалого часу; шкірні зміни охоплюють обличчя та дистальні частини верхніх і нижніх кінцівок; склеротичні зміни шкіри мають тенденцію залишатись на постійному, переважно середньому рівні вираженості симптоматики протягом багатьох років; залежності між ступенем склерозу шкіри та ураженням внутрішніх органів немає. Найчастіше уражається ШКТ (особливо стравохід); в дальшій послідовності спостерігається інтерстиціальна хвороба легень, відносно рідко ураження серця); частіше, ніж при ДССД, розвивається тяжка легенева артеріальна гіпертензія та первинний біліарний цироз печінки. При багаторічному перебігу ОССД поява і швидке наростання задишки, особливо зі стрімким розвитком правошлуночкової серцевої недостатності, зазвичай свідчить про розвиток артеріальної легеневої гіпертензії і пов'язане з несприятливим прогнозом.

2. Дифузна системна склеродермія (ДССД; diffuse systemic sclerosis — dSSc): протікає значно тяжче і блискавичніше, ніж ОССД; шкірні зміни симетричні, дифузні, уражають обличчя, проксимальні відділи кінцівок і тулуб (іноді без залучення пальців рук); склероз шкіри переважно швидко прогресує і досягає піку протягом 3–6 років. Майже одночасно зі склерозом шкіри розвиваються органні зміни: найчастіше уражаються легені, у дальшій послідовності ШКТ, серце і нирки. Швидкість появи змін у внутрішніх органах та їх вираженість корелюють зі ступенем та поширеністю склерозу шкіри. Зміни у внутрішніх органах, що виникли на ранній стадії ДССД (умовно — у перші 3 роки захворювання), є вирішальними щодо подальшого перебігу захворювання [5,6].

3. Системна склеродермія без шкірних змін (systemic sclerosis sine scleroderma): типові симптоми з боку систем та внутрішніх органів, із супутніми характерними органними або серологічними порушеннями, без шкірних змін.

4. Оверлеп-синдром клінічних ознак системної склеродермії та іншого системного захворювання сполучної тканини, найчастіше РА, дерматоміозиту, СЧВ або ЗЗСТ.

5. Синдром високого ризику розвитку системної склеродермії: синдром Рейно, характерні для ССД ознаки при капіляроскопії та специфічні для ССД ANA (АЦА, Scl 70 або нуклеолярні антитіла), однак без склерозу шкіри та

органних змін; у 65–80 % осіб із цим синдромом впродовж 5 років розвивається ССД (переважно ОССД).

Ураження та симптоми з боку внутрішніх органів

1. Синдром Рейно: у приблизно 100 % хворих із ОССД та в >90 % хворих із ДССД; може на багато років випереджати ССД [10,11].

2. Шкірні зміни: проходять через 3 фази — набряку, склерозу і атрофії. Пальці рук: початково сосископодібної форми (обмежене згинання), у подальшому часткова контрактура («муляжні пальці»); при ОССД — біль, пов'язаний із легко виникаючими ураженнями шкіри та виразками, що тяжко піддаються загоєнню, найчастіше на пучках пальців; атрофія пучок пальців, нігтів та вкорочення дистальних фаланг; маскоподібне обличчя з напруженою шкірою і вузьким гачкоподібним носом («дзьоб хижака»), вузький рот із радіальними зморшками (симптом «кисету»), неспроможність широко відкрити рот і висунути язик; гіперпігментація шкіри (плями, оточені ділянками депігментації); телеангіектазії, особливо на шкірі обличчя (також на слизових оболонках); кальцинати (найчастіше шкіри пальців рук та розгинальних поверхонь ліктьових і колінних суглобів; кальциноз значного ступеня вираженості при ССД — синдром Тібірге-Вайссенбаха [Thibierge-Weissenbach]); свербіж (переважно при ДССД).

3. Ураження опорно-рухового апарату: біль у суглобах змінної локалізації, зазвичай симетричний, нерідко сильний; ранкова скутість, найчастіше пальців кистей, зап'ястя, ліктів і колін; короткотривалий набряк суглобів; обмеження мобільності внаслідок ущільнення шкіри; відчуття тертя під час рухів, спричинене ураженнями сухожиль (при тяжких формах ДССД); біль та (переважно незначна) слабкість м'язів.

4. Ураження ШКТ: атрофія сосочків язика з порушенням смаку; потовщення слизової оболонки, вкриваючої альвеолярні відростки; атрофія компактної пластинки альвеолярних відростків та гінгівіт (втрата зубів); симптоми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (у результаті дисфункції нижнього сфінктера стравоходу здійснюється закидання шлункового вмісту в стравохід); пізніше — дисфагія (внаслідок порушення перистальтики); кровотечі зі змінених судин у верхньому відділі ШКТ є основною причиною анемії при ССД; метеоризм і біль у животі, зі змінними проносом і закрепам на запущеній стадії хвороби, пов'язані з синдромом мальабсорбції (часто внаслідок синдрому надмірного бактеріального росту); симптоми первинного біліарного цирозу печінки (у <10 %).

5. Ураження дихальної системи: симптоми інтерстиціального

захворювання легень — задишка (спочатку — під час навантаження, на запускених стадіях також у спокої), хронічний сухий кашель (часто немає жодних симптомів, незважаючи на виражені зміни в легенях), крепітації у базальних відділах легень, іноді плевральний біль і шум тертя плеври, тахипное [10,22].

6. Ураження серця: порушення ритму і провідності у вигляді тахіаритмії, рідко — брадиаритмії (посилене серцебиття, синкопальні стани), артеріальна легенева гіпертензія (прогресуюче зниження толерантності до фізичного навантаження, синкопальні стани під час фізичного навантаження, що вказує на значну запусченість легеневої гіпертензії та недостатність правого шлуночка), стенокардитичний біль (ішемія правого шлуночка, яка пов'язана з його перевантаженням), об'єктивні симптоми правошлуночкової недостатності і легеневої гіпертензії (на пізній стадії), симптоми дисфункції лівого шлуночка, найчастіше діастолічної, ішемічна хвороба серця (найчастіше при ураженні мікроциркуляторного русла), захворювання перикарда (гострий перикардит, рідина в перикарді [симптом легеневої гіпертензії], тампонада серця, констриктивний перикардит), міокардит (рідко).

7. Ураження нирок: симптоми зазвичай скупі і малохарактерні, незважаючи на значно запусчені зміни. Склеродермічний нирковий криз розвивається у 5–10 % хворих з ДССД (у 80 % випадків протягом перших 4 років), значно рідше (≈ 2 %) у хворих із ОССД; фактором ризику є антитіла до РНК полімерази III; проявляється швидко прогресуючою артеріальною гіпертензією (іноді з сильним головним болем, порушеннями зору, судомою, гострою лівошлуночковою недостатністю) та ознаками ниркової недостатності; може розвинути гемолітична мікроангіопатична анемія.

В ≈ 10 % випадків артеріальна гіпертензія не розвивається; це, як правило, пацієнти, що приймають і-АПФ, блокатори кальцієвих каналів або з захворюванням серця [10].

Діагностика

Допоміжні дослідження

1. Лабораторні дослідження

1) аналізи крові — ШОЕ помірно прискорена або в межах норми (явно прискорена ШОЕ переважно свідчить про органі ускладнення), анемія (зазвичай невелика, наростає у разі розвитку синдрому мальабсорбції та прогресування ниркових змін), гіпергаммаглобулінемія (підвищення IgG і IgM), РФ в сироватці (у 20–30 %), підвищення рівня МНП або N-

термінального прогормону МНП свідчить про ураження серця (серцева недостатність і/або запущена легенева гіпертензія);

2) імунологічні дослідження — аутоантитіла ANA (у 90 %), антитіла до топоізомерази I (Scl-70, типові для ДССД [у 30 %]), антицентромерні антитіла (АЦА, типові для ОССД [у 70–80 %]), нуклеоллярні антитіла (нуклеоллярний тип світіння), напр., до РНК-полімерази I, РНК-полімерази III, Th/To, фібриларину [5,6].

2. Візуалізаційні дослідження: РГ кистей рук — може виявити остеоліз дистальних фаланг пальців (на ранній стадії картина олівця з насадкою, у подальшому повна резорбція дистальної фаланги), підвивихи у міжфалангових суглобах, кальцинати; рідше схожі зміни при РГ стоп. РГ дослідження ШКТ із контрастуванням — порушення перистальтики стравоходу (на запущеній стадії увесь стравохід має форму широкої труби), тонкого кишківника (почергові звуження і розширення стінки, гіперсегментація) і товстого кишківника (дивертикульоз, іноді значного ступеня розширення просвіту кишківника). РГ і КТВРЗ органів грудної клітки — ознаки інтерстиціального захворювання легень, тобто тіні типу «матового скла», лінійні та ретикулярні, які домінують субплеврально та в базальних відділах легень, і бронхоектази, спричинені розтягуванням, та дрібні кисти (симптом «сотової легені»). Ехокардіографія з доплерівським дослідженням — ознаки легеневої гіпертензії, фіброз перикарду, рідина в перикарді, систолічна або діастолічна дисфункція серця. МРТ, ОФЕКТ — можуть бути корисними під час діагностики ураження серця при ССД.

3. Ендоскопія верхнього відділу ШКТ: у стравоході картина гастроєзофагеального рефлюксу і телеангіектазії; у шлунку дифузні судинні зміни, переважно в кардіальному відділі (телеангіектазії поодинокі або множинні, які формують картину кавуноподібного шлунка).

4. Функціональні дослідження дихальної системи: зниження TLCO₂; якщо є непропорційним до ФЖЄЛ (ФЖЄЛ%/TLCO₂% >1,6) або до вираженості патологічних змін на КТВРЗ легень, проведіть діагностичні заходи в напрямку легеневої гіпертензії. Ознаки рестрикції при запущеній інтерстиціальній хворобі легень.

5. Капіляроскопія нігтьових валиків: типовими (але не патогномонічними) є т. зв. мегакапіляри (частіше при ОССД) і аваскулярні ділянки (домінують при ДССД).

6. Інші: проби із фізичним навантаженням (тест з 6-хвилинною ходьбою, серцево-легенева проба із навантаженням — моніторування

функціональної здатності хворого і прогресування ССД), ЕКГ (порушення ритму і провідності), катетеризація серця (при діагностиці легеневої гіпертензії).

7. Біопсія шкіри: на ранній стадії захворювання мало придатна (високий відсоток псевдонегативних результатів); на етапі маніфестування основних клінічних проявів захворювання діагноз не викликає сумнівів і потреби у біопсії немає; біопсія показана у разі підозри на інше захворювання, яке протікає з ущільненням шкіри [10,11].

Діагностичні критерії

Класифікаційні критерії ACR і EULAR з 2013 р. є придатними не тільки при розвинутій ССД, але вже на ранній стадії.

Таблиця 8

Класифікаційні критерії системної склеродермії згідно ACR/EULAR 2013

Критерії	Кількість балів	Коментарі
склероз шкіри обох кистей рук проксимальніше п'ясно-фалангових суглобів	9	достатній критерій
склероз шкіри пальців		у випадках, коли спостерігаються обидва симптоми, при підрахунку враховують лише максимальний результат
- набряк цілих пальців ^A	2	
- склеродактилія ^B	4	
пошкодження кінчиків пальців ^B		як вище
- виразкування кінчиків пальців	2	
- шрами на кінчиках пальців (т. зв. наперсткові шрами)	3	
Телеангіектазії ^F	2	
аномалії капілярів нігтьового валика, які характерні для склеродермії ^D	2	
артеріальна легенева гіпертензія ^E та/або інтерстиціальна хвороба легень ^C	2	

симптом Рейно ^Ж	3	
аутоантитіла, які характерні для системної склеродермії: – антицентромерні – до топоізомерази I (анти-Sc1 70) – до РНК-полімерази III	3	макс. 3бали
<i>Інтерпретація: діагноз системної склеродермії встановлюють, якщо загальна кількість балів складає ≥ 9.</i>		

Примітки:

^A Дифузне, нетістоподібне збільшення об'єму м'яких тканин пальців (поза межами капсули суглоба), яке призводить до зміни фізіологічної форми пальців (в нормі пальці звужуються в дистальному напрямку, а контур м'яких тканин наслідує форму кісток і суглобів).

^B Дерматосклероз дистальніше п'ясно-фалангових суглобів і нижче проксимальних міжфалангових суглобів.

^B Виразкування або шрами нижче проксимальних міжфалангових суглобів або в їх ділянці, які не викликані травмою; наперсткові шрами — це дрібні заглиблення на дистальних фалангах пальців рук, які виникають у результаті ішемії, а не травми чи інших зовнішніх факторів.

^Г Телеангіектазії — це добре відмежовані ділянки розширених поверхневих кровоносних судин, які спадаються під впливом стиснення і повільно наповнюються після його припинення. Телеангіектазії, які є типовими для склеродермії — округлі, добре відмежовані, виступають на кистях рук, губах, в ротовій порожнині, та/або приймають форму великих телеангіектазій, які формою нагадують мат. Їх слід диференціювати з павукоподібними гемангіомами, які різко наповнюються та мають центральну артеріолу, та з розширеними капілярами.

^Д Аномалії капілярів нігтьового валика, типові для склеродермії — це розширені капіляри та/або їх атрофія із навколосудинними крововиливами або без них у ділянці нігтьового валика та/або епоніхію.

^Е Артеріальна легенева гіпертензія — діагноз встановлюється на підставі результатів катетеризації правих відділів серця, відповідно до стандартів діагностики.

^Є Інтерстиціальна хвороба легень — легеневий фіброз на КТВР або оглядовій РГ грудної клітки, який найбільш виражений у ділянках основи легень, або крепітуючі хрипи, які не є пов'язані із будь-якою іншою причиною,

напр. серцевою недостатністю.

^ж *Симптом Рейно* — в анамнезі або діагностований лікарем; принаймні двофазна зміна забарвлення шкіри пальця/пальців кистей рук і стоп в результаті впливу холоду або емоцій, і може проявлятися поблідінням (зазвичай спостерігається), ціанозом та/або реактивною гіперемією.

Ці критерії не застосовують у пацієнтів із дерматосклерозом без ураження пальців або хворобою, яка нагадує склеродермію, але більше відповідає наявним клінічним симптомам (напр., нефрогенний системний фіброз, дифузна форма місцевої склеродермії, дифузний фасціїт з еозинофілією, щільний набряк шкіри, пов'язаний із цукровим діабетом, мікседема, еритромелалгія, порфірія, склероатрофічний лишай, хвороба «трансплантат проти господаря», діабетична хейропатія) [10,11].

Диференційна діагностика

1. Рання стадія хвороби: синдром Рейно іншої етіології, інші системні захворювання сполучної тканини, в основному недиференційоване захворювання сполучної тканини, ЗЗСТ, оверлеп-синдроми, ДМ, РА.

2. Шкірні зміни: склероз шкіри при дифузному фасціїті з еозинофілією (характеризується ущільненням [за твердістю нагадує дерево] шкірних покривів, еозинофілією у периферичній крові, гіпергаммаглобулінемією і прискороною ШОЕ; етіологія не встановлена), локальна склеродермія (немає симетричних уражень шкіри на кінцівках, органних змін та відхилень в імунологічних дослідженнях), склередема дорослих Бушке, склеромікседема, склероатрофічний лишай, ліпоатрофія, склероз шкіри при інших захворюваннях внутрішніх органів (напр., хронічному аутоімунному гепатиті), склероз шкіри, спричинений хімічними речовинами (включно з ЛЗ, що можуть викликати схожі на склеродермію зміни, напр., блеоміцин), пізня шкірна порфірія [21].

Лікування

Загальні принципи

1. Етіологічного лікування, або ЛЗ, які б ефективно гальмували або відтерміновували прогресування хвороби, немає; застосовують т. зв. органоспецифічну терапію →нижче, яка збільшує виживаність хворих із ССД. В окремих хворих із тяжкими, швидко прогресуючими органними змінами, але без значного ураження серцево-судинної системи, проводять АТГСК.

2. З метою покращення або збереження функціональної здатності (в т. ч. профілактики контрактур) → фізіотерапевтичні процедури і кінезотерапія (гімнастика, перед якою часто накладають парафінові компреси), трудотерапія.

3. З огляду на шкідливий вплив на шкіру та ризик індукції склеродермічного ниркового кризу не застосовують ГК (у разі необхідності застосування ГК, коли виникнуть загрозові для життя органі зміни або оверлеп-синдром, моніторуйте концентрацію креатиніну в сироватці та артеріальний тиск), циклопорину, НПЗП і ЛЗ, що впливають на тонус судинних стінок, як наприклад, ефедрин, похідні алкалоїдів ріжків, β -блокатори [21].

Лікування на ранній стадії ДССД

Важливо, щоб діагностувати органі зміни на ранньому етапі та призначити лікування. Допоміжним при визначенні стану та динаміки захворювання є регулярне оцінювання т. зв. загального показника шкіри (ЗПШ) за допомогою модифікованої шкали G.P. Rodnan (mRss), який корелює з ураженням внутрішніх органів. У разі швидкопрогресуючих пошкоджень шкіри (особливо, коли mRss становить >15–20) → розгляньте доцільність застосування метотрексату у дозах 10–15 мг/тиж., можливо мікофенолату мофетилу або циклофосфаміду (дозування як при інтерстиціальній хворобі легень). У хворих з тяжкими, швидко прогресуючими органічними змінами розгляньте показання до трансплантації аутологічних гемопоетичних клітин.

Лікування синдрому Рейно, виразок і некрозу фаланг пальців

При терапії першої лінії застосовують блокатори кальцієвих каналів із групи похідних дигідропіридину, у формі з пролонгованим вивільненням (зазвичай ніфедипін п/о); інші ЛЗ, у подальшому інгібітори фосфодієстерази 5 типу, можл. флуоксетин; у тяжких випадках, резистентних до лікування → ілопрост в/в або в другу чергу бозентан (запобігає появі нових виразок).

Лікування інтерстиціальної хвороби легень

Циклофосфамід у в/в інфузіях ≈ 600 мг/м² поверхні тіла, спочатку кожні 30 днів на протязі 6 міс., пізніше в залежності від відповіді; якщо відповідь добра (покращення результатів функціональних досліджень легень і загальмування або покращення змін при КТВРЗ) → перерви між дозами можна збільшувати, напр., кожні 2 міс. протягом півроку, кожні 3 міс. протягом наступних 6 міс., в подальшому кожні 6 міс., або застосувати інші імуносупресивні ЛЗ. Альтернативним методом є призначення

циклофосфаміду п/о ≤ 2 мг/кг м. т./добу протягом 12 міс. Кращої відповіді на циклофосфамід можна очікувати у хворих із обширними змінами по типу ретикулярних інфільтратів при КТВРЗ грудної клітки, задишкою та $mRss \geq 23$. Можна розглянути доцільність одночасного застосування ГК з дотриманням обережності (не призначайте доз >10 мг/добу преднізону). Тривають спроби застосування мікофенолату мофетилу, азатіоприну, рітуксимабу [10,11].

Лікування порушень у суглобах і м'язах

1. Біль у суглобах: парацетамол, трамадол.
2. Прогресуючий поліартрит: метотрексат (препарати і дозування, як при РА), можливо спочатку ГК (<20 мг/добу преднізону).

3. Міозит:

- 1) низької або середньої інтенсивності \rightarrow азатіоприн п/о 50–100 мг/добу або метотрексат (як вище), можливо слід додати ГК <20 мг/добу преднізону;
- 2) більшої інтенсивності \rightarrow метилпреднізолон в/в 500–1000 мг у 3 або 4 інфузіях (щодня або кожний другий день), у подальшому преднізон (<20 мг/добу), та азатіоприн або метотрексат.

Лікування порушень у ШКТ

Симптоматичне лікування, тобто інгібітори протонної помпи у разі гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, прокінетичні ЛЗ при розладах моторики, періодично антибіотики при синдромі мальабсорбції, який пов'язаний із синдромом надмірного бактеріального росту (емпірично — фторхінолони, амоксицилін з клавулановою кислотою).

Лікування змін у серці

1. Порушення ритму або провідності, серцева недостатність: симптоматичне лікування.

2. Міокардит: ГК (дозування як при СЧВ), у разі неефективності ГК \rightarrow циклофосфамід (дозування, як при інтерстиціальному захворюванні легень).

Лікування склеродермічного ниркового кризу

1. Підвищення артеріального тиску $>140/90$ мм рт. ст. або ≥ 2 -кратне підвищення концентрації креатиніну в сироватці або протеїнурія: слід негайно призначити і-АПФ у повній дозі (якщо артеріальний тиск $>160/100$ мм рт. ст. \rightarrow госпіталізація). Дозу і-АПФ підвищуйте настільки, щоб знизити систолічний артеріальний тиск на 10–20 мм рт. ст. протягом 24 год, навіть якщо погіршується функція нирок. Якщо не вдається досягнути нормалізації артеріального тиску \rightarrow додайте інший гіпотензивний ЛЗ, напр., АРА, блокатор кальцієвих каналів або нітрат (особливо при набряку легень).

2. Прогресуюча ниркова недостатність: діалізотерапія. У половини хворих, які вимагають діалізотерапії впродовж 6–24 міс., функція нирок покращується до рівня, який дозволяє припинити нирковозамісну терапію. З потенційним рішенням щодо трансплантації нирки потрібно зачекати принаймні ≥ 2 роки від розвитку ниркового кризу [10,11].

Спостереження

1) вимірювання артеріального тиску — на ранній стадії ДССД кожного тижня або частіше, пізніше — кожного місяця (частіше, якщо тиск підвищується);

2) концентрація креатиніну в сироватці, визначення ШКФ і виявлення протеїнурії за допомогою тест-смужки — на ранній стадії ДССД кожні 2–4 тиж., пізніше кожні 3–6 міс.;

3) ЕКГ та ехокардіографія з доплерівським дослідженням — на ранній стадії ДССД кожні 3 міс., пізніше кожні 12–24 міс. (залежно від факторів ризику);

4) функціональні дослідження легень (спірометрія, TLCO і пульсоксиметрія після навантаження) — на ранній стадії ДССД кожні 3 міс., пізніше кожні 12 міс.;

5) інші обстеження — залежно від симптомів і результатів вищевказаних досліджень; в т. ч. тест з 6-хвилинною ходьбою для моніторингу загальної функціональної здатності хворого.

На ранній стадії ДССД рекомендують: моніторинг ШОЕ, загального аналізу крові, активності КФК, АСТ і АЛТ в сироватці, кожні 6 міс. КТВРЗ грудної клітки і РГ дослідження ШКТ із контрастуванням, доповнене ендоскопічним дослідженням верхнього відділу ШКТ. У разі виявлення прогресування змін → необхідно збільшити частоту контрольних досліджень.

Прогноз залежить від наявності та обсягу змін у внутрішніх органах. Більше, ніж половина випадків смерті хворих із ССД пов'язана із фіброзом легень, артеріальною легеневою гіпертензією та ураженням серця. Решта причин смерті — це передусім інфекції, новоутворення та серцево-судинні ускладнення, не пов'язані безпосередньо з ССД.

Профілактика

Профілактика ССД включає виявлення так званих факторів ризику і тих, кому загрожує ця хвороба, проведення активної вторинної профілактики загострення і генералізації склеродермічного процесу. До групи ризику входять люди зі схильністю до вазоспастичних реакцій, з рецидивуючими

поліартралгіями, що мають родичів, що страждають дифузними хворобами сполучної тканини. Необхідно правильне працевлаштування хворих, які повинні бути звільнені від важкої фізичної роботи, впливу хімічних агентів, вібрації, охолодження, а при гострому і підгострому перебігу ССД необхідно ставити питання про їх переведення на інвалідність [8].

ТЕМА 23. СУЧАСНІ СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ. АНЕМІЇ. ГЕМОРАГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ І СИНДРОМИ. ЛІМФАДЕНОПАТІЇ. ЛЕЙКЕМОЇДНІ РЕАКЦІЇ. ЛЕЙКОПЕНІЇ. АГРАНУЛОЦИТОЗ

I. Актуальність теми

Сучасна гематологія є однією з найбільш динамічних областей медицини, яка особливо активно розвинулася за останні десятиліття. Появилась велика кількість наукових фактів, які у значній мірі змінили фундаментальні уявлення в цій галузі медицини. Активно проводяться дослідження з вивчення медикаментозної резистентності при злоякісних гематологічних хворобах та шляхи їх подолання. Впровадження в практику великої кількості наукових розробок вимагає постійного удосконалення професійного рівня лікарів, адекватного технічного забезпечення їх роботи, зміцнення матеріально-технічної бази лікувальних установ та закладів. На сучасному етапі актуальності набуває впровадження значного обсягу наукових розробок в практичну гематологію.

II. Мета навчання – уміти діагностувати гематологічні захворювання та їх ускладнення, що загрожують життю пацієнтів, та надавати необхідну медичну допомогу.

III. Основні учбові цілі

Вміти:

- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори.
- Аналізувати типову клінічну.
- Проводити диференційну діагностику, обґрунтовувати і сформулювати попередній діагноз.
- Визначити тактику ведення (рекомендації стосовно режиму, дієти, медикаментозного лікування, реабілітаційні заходи) хворих на гематологічні хвороби.
- Складати план обстеження хворого та аналізувати дані лабораторних та інструментальних обстежень при типовому перебігу гематологічних хвороб.
- Оцінювати прогноз життя та працездатності при гематологічних захворюваннях.
 - Проводити первинну і вторинну профілактику захворювань.
 - Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

Знати:

- Основні директивні документи МОЗ України щодо стандартів діагностики, лікування та профілактики гематологічних хвороб.
- Питання етіології, клінічної діагностики гематологічних хвороб.
- Принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії гематологічних хвороб.
- Питання санітарно-просвітницької роботи.

IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті

На початку заняття проводиться опитування за темою заняття та клінічний розбір тематичних хворих (історій хвороб) з докладним обговоренням діагнозу та диференційного діагнозу, основних методів діагностики та принципів лікування, надання невідкладної допомоги при ускладненнях. Пропонується також вирішити ситуаційні задачі. Заслуховується реферативна доповідь за темою заняття з відповідною презентацією. При завершенні заняття проводиться заключний тестовий контроль знань. Викладач відповідає на питання, що виникли в процесі заняття.

V. Зміст теми**АНЕМІЇ**

Анемія — це зниження рівня гемоглобіну (Hb), гематокриту (Ht) і кількості еритроцитів у крові на >2 стандартних відхилення від норми.

Причини: втрата еритроцитів внаслідок кровотечі (гострої або хронічної) чи гемолізу, або зниження чи порушення еритропоезу [6].

Класифікація**За ступенем вираженості:**

- 1) легка — Hb 10–12,0 г/дл у жінок, 13,5 г/дл у чоловіків;
- 2) середньої тяжкості — Hb 8–9,9 г/дл;
- 3) тяжка — Hb 6,5–7,9 г/дл;
- 4) загрозлива для життя — Hb $<6,5$ г/дл.

За морфології еритроцитів (в залежності від середнього еритроцитарного об'єму):

- мікроцитарніе: середній еритроцитарний обсяг - менше 80 фл;
- нормоцитарні: середній еритроцитарний обсяг - 81-94 фл;
- макроцитарних: середній еритроцитарний обсяг - понад 95 фл.

За змістом гемоглобіну в еритроцитах розрізняють:

- гіпохромні: середній вміст гемоглобіну в еритроциті - менше 27 пг;
- нормохромніе: середній вміст гемоглобіну в еритроциті - 27-33 пг;

- гіперхромні: середній вміст гемоглобіну в еритроциті - понад 33 пг.

За ступенем тяжкості:

- анемії легкого ступеня: гемоглобін - 91-119 г / л;
- середнього ступеня тяжкості: гемоглобін - 70-90 г / л;
- важкі: гемоглобін - менше 70 г / л [6].

Патогенетична класифікація

I. Анемії внаслідок крововтрати:

- гостра постгеморагічна анемія;
- хронічна постгеморагічна анемія.

II. Анемії внаслідок порушень синтезу гемоглобіну і обміну заліза:

1) мікроцитарні анемії:

- залозодефіцитна анемія;
- анемія при порушенні транспорту заліза (атрансферринемії);
- анемія внаслідок порушення утилізації заліза (сидеробластна анемія);
- анемія внаслідок порушення реутилізацію заліза (анемія при хронічних захворюваннях);

- анемії, пов'язані з інфекцією і запаленням;

- вторинні анемії (рідко);

- таласемія та інші гемоглобінопатії;

2) нормохромного-нормоцитарні анемії:

- гіперпроліферативних анемія: при хворобах нирок, гіпотиреозі, білкової недостатності;

- анемії, зумовлені кістковомозковою недостатністю: апластична анемія, рефрактерна анемія при мієлодиспластичний синдром;

- метапластичні анемії: при гемобластозах, метастазах в червоний кістковий мозок;

- дізерітропоетическая анемія;

- вторинні анемії: у більшості випадків - нормоцитарні;

- гемолітичні анемії: у більшості випадків - нормоцитарні, характерний ретикулоцитоз;

- гостра крововтрата;

3) макроцитарних анемії:

- дефіцит вітаміну В12;

- дефіцит фолієвої кислоти;

- дефіцит міді;

- дефіцит вітаміну С;

- крововтрата: більш ніж 2-денної давності в результаті кровотечі або

гемолізу; характерний виражений ретикулоцитоз;

- захворювання печінки;
- зловживання алкоголем;
- інші причини: дисплазія кісткового мозку, гемобластози, гіпотиреоз.

III. Анемії внаслідок підвищеного руйнування еритроцитів

Гемолітичні анемії:

1) Придбані:

- гемолітичні анемії, обумовлені імунними порушеннями: ізоімунна гемолітична анемія, аутоімунна гемолітична анемія, пароксизмальна нічна гемоглобінурія;

- гемолітичні мікроангіопатичною анемії;

- гемолітичні анемії внаслідок впливу прямих гемолизинов: гемолітичні отрути, токсини бактерій, паразити (малярія).

2) Спадкові: гемолітичні анемії, пов'язані з порушенням структури мембрани еритроцитів (спадковий сфероцитоз, спадковий еліптоцитоз);

- гемолітичні анемії, пов'язані з недостатністю ферментів в еритроцитах: недостатність глюкозо-6-фосфат дегідрогенази, піруваткінази;

- гемолітичні анемії, пов'язані з порушенням синтезу гемоглобіну (серповидно анемія, таласемії) [6,22].

ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ

Залізодефіцитна анемія – це анемія, що спричинена порушенням синтезу гема внаслідок дефіциту заліза в організмі, характеризується наявністю малих еритроцитів зі зниженим вмістом гемоглобіну (мікроцитарна гіпохромна анемія). Найчастіша (80 %) форма анемії [2,6].

Причини дефіциту заліза:

1) втрата крові (основна причина) — кровотечі з ШКТ (включно з тими, що виникли внаслідок прийому АСК та інших НПЗП, раку товстого кишківника, раку шлунка, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, ангіодисплазії, статевих шляхів, сечовивідних шляхів (гематурія), дихальної системи (дифузна альвеолярна кровотеча), травми (в т. ч. хірургічні операції), у багаторазових донорів крові;

2) збільшення потреби при недостатньому поступленні — період статевого дозрівання, вагітність (II і III триместр) і лактація, посилення еритропоезу під час лікування гіповітамінозу B12;

3) порушення всмоктування з ШКТ — стан після гастректомії, стан після баріатричної операції, Н. pylori — асоційований гастрит, аутоімунний

гастрит (≈ 20 років перед виникненням дефіциту вітаміну B12), целиакія, стан після резекції кишківника, малобілкова дієта, збагачена речовинами, що погіршують всмоктування заліза (фосфати, оксалати, фітини, танін);

4) залізодефіцитна дієта (кахексія, вегетаріанська або веганська дієта);

5) залізодефіцитна анемія, резистентна до лікування препаратами заліза (рідкісна, з аутосомно-рецесивним успадкуванням) [2,6].

Клінічна картина

1. Загальні симптоми анемії - слабкість, швидка втомлюваність, порушення здатності до концентрації та уваги, біль голови і запаморочення, тахікардія і задишка (при тяжкій формі), блідість шкіри і слизових оболонок.

2. Симптоми тривалого дефіциту заліза (відсутні у багатьох хворих): спотворений смак (глина, крейда, крохмаль), біль, печіння і згладженість сосочків язика, сухість шкіри, болючі тріщини в кутиках рота, пошкодження нігтів (бліді, крихкі, з поздовжними рівчачками) і волосся (тонке, ламке, з роздвоєними кінчиками, легко випадає).

3. Симптоми основного захворювання (напр. раку товстого кишківника).

Діагностика

Допоміжні дослідження

1. Загальний аналіз периферичної крові: зниження рівня Hb (більшою мірою, ніж зменшення кількості еритроцитів), кількість ретикулоцитів зменшується в міру посилення анемії; в мазку периферичної крові еритроцити гіпохромні, різних розмірів (анізоцитоз), включно з мікроцитами, різної форми (пойкілоцитоз); лейкопенія (у ≈ 10 % хворих; як правило, зі значним дефіцитом заліза); кількість тромбоцитів нормальна або збільшена.

2. Показники обміну заліза: знижена концентрація феритину в сироватці (< 12 нг/мл) є найкращим маркером дефіциту заліза, за умови відсутності гострофазової реакції [2,6].

3. Інші дослідження: з метою виявлення причини дефіциту заліза:

1) ендоскопічне дослідження верхнього і нижнього відділу ШКТ — проведіть у кожного чоловіка і в жінок у постклімактеричному періоді, а також у жінок в преклімактеричному періоді при наявності симптомів зі сторони ШКТ, позитивного сімейного анамнезу щодо раку товстого кишківника і резистентності до лікування препаратами заліза; колоноскопію можна не проводити тільки у випадку встановлення діагнозу раку шлунка або целиакії;

2) візуалізаційні дослідження ШКТ — у випадку протипоказань до проведення ендоскопічних досліджень;

- 3) скринінгові дослідження на целиакию (антитіла до тканинної трансглютамінази або антиендомізіальні антитіла) — у всіх хворих;
- 4) загальний аналіз сечі — у всіх хворих з метою виключення гематурії;
- 5) аналіз калу на приховану кров — дослідження не рекомендується з огляду на низьку чутливість і специфічність.

Якщо не вдалось встановити етіологію та виявлено стійкість до лікування залізом необхідно провести додаткові дослідження: тести на виявлення інфікування *H. pylori*, концентрація гастрину в сироватці, антитіла до паріетальних клітин і/або внутрішнього фактора, ендоскопічне дослідження тонкого кишківника.

Діагностичні критерії

Мікроцитарна і гіпохромна анемія з неправильними результатами показників обміну заліза, насамперед зниженням концентрації феритину.

Диференційна діагностика. Проводять з іншими анеміями, особливо гіпохромними, та анеміями хронічних захворювань [2,6].

Лікування полягає в усуненні причини дефіциту заліза, його поповненні і нормалізації рівня Hb і феритину. При необхідності проведіть трансфузію ЕМ.

Хворим без виявлених порушень всмоктування призначають пероральний препарат заліза в дозі, що відповідає 150–200 мг елементарного заліза на добу (менші дози [навіть 30 мг] також можуть бути ефективними), напр. комплекс гідроксиду заліза III і поліізомальтози в жувальних таблетках чи в сиропі або сульфат заліза II 2–3 × на день, або глюконат заліза II чи заліза III протеїн сукцинілат, або препарат комбінований з аскорбіновою кислотою 100–200 мг/добу (збільшує абсорбцію заліза із ШКТ). Ці препарати краще приймати на порожній шлунок (в харчових продуктах містяться фосфати, фітати [напр. в крупах, горіхах, горосі] і сполуки таніну [в чорному чаї, каві, какао], котрі зменшують всмоктування заліза), а також, якщо це можливо, уникайте призначення інгібіторів протонної помпи. Про ефективність лікування свідчить зростання кількості ретикулоцитів через 7 днів і концентрації Hb на ≈ 2 г/дл через 1–2 тижні від початку лікування. Лікування слід продовжувати ще протягом 3 міс. після нормалізації рівня Hb і феритину (з метою відновлення запасів заліза в організмі). Резистентність до лікування залізом визначається як відсутність підвищення концентрації Hb на ≥ 1 г/дл через 4–6 тиж. лікування п/о залізом при дозуванні 100 мг/добу. Вона може бути наслідком персистуючої крововтрати, хибного діагнозу, порушення всмоктування, недотримання хворим рекомендацій або дієти з

низьким вмістом заліза.

Пацієнтам з непереносимістю або неефективністю пероральних препаратів заліза, з тривалою значною втратою заліза (напр., внаслідок кровотечі з ШКТ), при необхідності швидкого поповнення запасів заліза в організмі (напр. у хворих, які отримують програмний гемодіаліз, або у хворих, яким під час хіміотерапії призначають еритропоез стимулюючі засоби), з синдромом порушеного всмоктування, неспецифічним ентероколітом, хронічним запальним захворюванням або хронічною хворобою нирок: призначайте залізо парентерально — в/в, у виняткових випадках в/м, дотримуючись інструкцій виробника даного препарату щодо способу його застосування. Розпочинають інфузію з швидкістю в два рази нижчою, ніж рекомендовано (у хворих з факторами ризику реакції гіперчутливості — 10 % від рекомендованої) та при відсутності небажаних ефектів через 15 хв збільшують швидкість до рекомендованої. Кількість заліза, необхідного для лікування даного пацієнта, визначаємо за формулою:

маса тіла (кг) × 2,4 × [цільовий рівень Hb (г/дл) – фактичний рівень Hb (г/дл)] + запаси в тканинах (зазвичай 500 мг)

Переважаю призначають 100–200 мг заліза 2–3 × на тиж. і контролюють ефект. Можна призначити одноразово велику дозу заліза, напр. 1000 мг, з метою швидкої компенсації дефіциту.

У зв'язку з ризиком розвитку тяжкої реакції гіперчутливості, в/в введення заліза проводить виключно висококваліфікований персонал у місці з негайним доступом до обладнання для реанімаційних заходів. Перед в/в введенням заліза профілактичне застосування антигістамінних препаратів не рекомендується, оскільки вони можуть знизити артеріальний тиск. Після в/в введення заліза необхідно спостерігати за хворим протягом ≥ 30 хв. У випадку виникнення реакції гіперчутливості негайно припиніть інфузію; можете її відновити з вдвічі нижчою швидкістю через ≥ 15 хв, але тільки у хворих з легкою реакцією, яка минає самостійно [2,6].

Від початку вагітності і в період лактації жінки повинні профілактично приймати залізо у дозі 30 мг/добу, а у випадку підтвердження дефіциту — 100–200 мг/добу. Не призначайте препарати заліза в/в протягом I триместру вагітності, натомість в II і III триместрі можете це розглянути в обґрунтованих випадках.

Прогноз. При правильному лікуванні прогноз при залізодефіцитній анемії сприятливий.

Профілактика

- раціональне харчування з адекватним змістом заліза;
- лікування захворювань, що ведуть до хронічної втрати крові;
- лікування анемії вагітних;
- природне вигодовування дітей [8].

В12-ДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ

Мегалобластну анемію спричинює дефіцит вітаміну В12, який призводить до порушення продукції еритробластів, їх передчасного руйнування в кістковому мозку (неефективний еритропоез) і скорочення тривалості життя аномальних еритроцитів в крові. Мінімальна денна потреба у вітаміні В12 становить ≤ 5 мкг (в серед. 2,4 мкг). Основним джерелом є м'ясо і молоко. Запасів в організмі вистачає на 4 роки. Вітамін В12 після зв'язування з внутрішнім фактором Кастла (ІF), який синтезується клітинами слизової оболонки шлунка всмоктується в дистальному відділі тонкого кишківника. У крові транспортується після зв'язування з транскобаламіною. Дефіцит В12 зумовлює порушення синтезу пуринових основ, необхідних для побудови ДНК, що проявляється порушенням з боку тканин із високим клітинним оновленням (напр., слизова оболонка ШКТ), а також з боку нервової системи (порушення метаболізму мієліну та атрофія нервових волокон) [6,9].

Причини тяжкого дефіциту вітаміну В12:

1) порушення абсорбції (спричинені неправильною будовою внутрішнього фактора Кастла або рецептора для всмоктування комплексу ІF-В12 в клубової кишці): хвороба Аддісона-Бірмера, стан після гастректомії, після бариатричних операцій, стан після резекції клубової кишки, вроджений дефіцит внутрішнього фактора Кастла, гастрит, викликаний *H. pylori*, хвороба Крона, синдром Золлінгера-Еллісона, синдром посиленого бактеріального росту;

2) вроджені метаболічні порушення, зокрема дефіцит транскобаламіну;

3) оксид азоту, що застосовується в анестезіології.

Причини незначного або помірного дефіциту вітаміну В12:

1) незначні або середнього ступеня порушення всмоктування (порушення доступу до вітаміну В12, який знаходиться у харчових продуктах): легкий неімунний хронічний атрофічний гастрит, метформін, блокатори секреції соляної кислоти, хронічний панкреатит, вроджені селективні порушення всмоктування [6,9].;

- 2) веганство або вегетаріанство, гіпотрофія;
- 3) алкоголізм.

Найчастіша причина — це хвороба Аддісона-Бірмера (син. «злаякісна анемія»), зумовлена наявністю аутоантител проти парієтальних клітин слизової оболонки шлунка. Медіана захворюваності у віці ≈ 70 –80 р.

Клінічна картина

1. Загальні симптоми анемії з'являються на запущеній стадії захворювання.

2. Симптоми з боку ШКТ: у ≈ 50 % пацієнтів; втрата смаку і схуднення, печіння язика, який збільшується, його сосочки згладжуються, колір змінюється на темно-червоний; нудота, закрепи або діарея.

3. Симптоми з боку нервової системи: парестезії кистей рук і стоп (як правило, першим симптомом є поколювання в кінчиках пальців ніг), відчуття «проходження струму» вздовж хребта при нахиланні голови вперед (симптом Лермітта — виникає рідко), оніміння кінцівок, порушення ходи, розлади сечовипускання, вегетативні порушення (ортостатична гіпотензія, імпотенція). Найбільш ранньою ознакою дегенерації задньо-бокових канатиків спинного мозку є, як правило, втрата відчуття локалізації другого пальця стопи і відчуття вібрації. При тяжкому тривалому дефіциті вітаміну В12 порушені сухожильні і екстрапірамідні рефлексії (посилені або послаблені), зниження м'язового тону, порушення зору (атрофія зорового нерва) або слуху. Психічні симптоми: порушення когнітивних функцій, депресія, манія, лабільність настрою, марення; у літніх людей провідним симптомом може бути деменція. Тяжкий дефіцит вітаміну В12 без лікування призводить до незворотних неврологічних розладів. Вираженість неврологічних симптомів не корелює з тяжкістю анемії [6,11].

4. Зміни шкіри: незначна жовтяниця шкіри (лимонного відтінку), передчасне посивіння волосся, у деяких хворих набуває вітіліго, рідше тромбоцитопенічна пурпура.

Діагностика

1. Загальний аналіз периферичної крові: макроцитоз (МСV зазвичай >100 фл) і нормохромність (МСН 27–31 пг/л) еритроцитів, випереджують появу анемії, значний анізоцитоз і пойкилоцитоз, часто присутні мегалоцити (великі овальні кров'яні тільця), кількість ретикулоцитів знижена, лейкопенія з нейтропенією, численні гранулоцити з гіперсегментованим ядром (1 % гранулоцитів із ≥ 6 -ма сегментами або 5 % із ≥ 5 -ма сегментами; найбільш ранній симптом дефіциту), помірна тромбоцитопенія, іноді наявні великі

тромбоцити.

2. Біохімічні та імунологічні дослідження: зниження рівня вітаміну В12 у плазмі (великий відсоток фальшиво позитивних і фальшиво негативних результатів), підвищений рівень гомоцистеїну в сироватці або плазмі і/або метилмалонової кислоти (ММК) в сироватці (>400 нмоль/л), ознаки помірного гемолізу (підвищена активність ЛДГ у сироватці крові, зниження рівня гаптоглобіну, незначне збільшення рівня непрямого білірубіну), підвищений рівень сироваткового заліза, при хворобі Аддісона-Бірмера — наявні аутоантитіла до парієтальних клітин шлунка і до ІF [9].

3. Аспіраційна біопсія та трепанобіопсія кісткового мозку: кістковий мозок багатоклітинний з аномальним мегалобластним еритропоезом та інтрамедулярним гемолізом; численні гігантські метамієлоцити і гігантські паличкоядерні гранулоцити; гіперсегментація гранулоцитів; великі мегакаріоцити з гіперчасточковим ядром.

4. Гастроскопія: ознаки атрофічного гастриту (при хворобі Аддісона-Бірмера).

Діагностичні критерії. Діагноз встановлюють на підставі клінічної картини, зниженої концентрації вітаміну В12 і/або підвищеного рівня ММК перед початком лікування. Після діагностування дефіциту вітаміну В12, встановіть його причину, в першу чергу хворобу Аддісона-Бірмера, на підставі наявності аутоантитіл. Слід виключити супутній дефіцит фолієвої кислоти.

Диференційна діагностика. Анемії при дефіциті фолієвої кислоти, інші дизеритропоестичні анемії (сидеробластна анемія, мієлодиспластичний синдром [МДС]), інші стани, які характеризуються макроцитозом еритроцитів (алкоголізм, цироз печінки, ЛЗ, що порушують синтез пуринів [метотрексат, меркаптопурин, циклофосфамід, AZT, триметоприм], гіпотиреоз) [6,9].

Лікування

1. Призначення вітаміну В12 1 мг в/м або глибоко п/ш щоденно протягом 7–14 днів, потім 1 × на тиж. до часу ліквідації анемії (4–8 тиж.). Підтримуюча терапія (особливо у пацієнтів з неврологічними порушеннями): 1 мг в/м щомісяця впродовж всього життя. Пероральне застосування вітаміну В12 у високих дозах (1–2 мг/добу) є так само ефективним, як і парентеральне введення. У хворих із тяжким дефіцитом на початку лікування може розвинути гіпокаліємія як наслідок споживання калію для утворення нових клітин.

2. У випадку тяжкої анемії з симптомами зі сторони системи кровообігу, проведіть трансфузію ЕМ.

Прогноз. Лікування призводить до ліквідації анемії і пов'язаних з нею гематологічних порушень. Підвищення кількості ретикулоцитів, а також зниження MCV спостерігається після 4–5 дня лікування. Збільшення рівня Hb, кількості еритроцитів і Ht настає через 7 днів, а нормалізація цих показників через ≈ 2 місяці. Периферична нейропатія може частково зменшитися (зазвичай протягом 6 міс.), однак ушкодження спинного мозку є незворотними. Хвороба Аддісона-Бірмера пов'язана з підвищеним у 2–3 рази ризиком розвитку аденокарциноми шлунка. Дефіцит вітаміну B12 (або фолієвої кислоти) може призводити до гіпергомоцистеїнемії, яка сприяє розвитку атеросклерозу і тромбозу.

Профілактика. У хворих після гастректомії або бариатричної операції, а також осіб, котрі дотримуються строгої вегетаріанської чи веганської дієти (особливо, під час вагітності та вигодовування грудьми) здійснюйте моніторинг щодо дефіциту вітаміну B12 та розгляньте доцільність його профілактичного призначення парентерально, або п/о [8].

ФОЛІЄВОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ

Фолієводефіцитна анемія – це мегалобластна анемія, спричинена порушенням еритропоезу внаслідок розладів синтезу ДНК еритробластів — порушення синтезу пуринів, тимідину і амінокислот внаслідок дефіциту фолієвої кислоти. Мінімальна добова потреба у фолієвій кислоті у дорослих становить 0,1–0,15 мг (у вагітних — 0,6 мг, під час грудного вигодовування — 0,5 мг). Основним джерелом фолієвої кислоти є зелені листові овочі, цитрусові фрукти та продукти тваринного походження. Запасів фолієвої кислоти в організмі вистачає максимум на 4 місяці. Після всмоктування з ШКТ, вона перетворюється в тетрагідрофолат, що вимагає присутності вітаміну B12 [6,9,11].

Причини дефіциту фолієвої кислоти:

- 1) недостатність у раціоні харчування — відсутність свіжих або коротко варених (приготування їжі протягом >15 хв руйнує фолієву кислоту) продуктів харчування, особливо зелених овочів, повне парентеральне харчування без поповнення фолієвої кислоти;
- 2) знижене всмоктування — хвороба Крона;
- 3) хронічні захворювання печінки (особливо цироз);
- 4) ЛЗ — фенітоїн, сульфасалазин, антагоністи фолієвої кислоти

(метотрексат, триметоприм);

5) алкоголізм;

6) дефіцит цинку;

7) підвищена потреба у фолієвій кислоті — вагітність, період лактації, запальні та неопластичні захворювання;

8) підвищена втрата — перитонеальний діаліз, гемодіаліз, хронічні гемолітичні анемії.

Клінічна картина. Як і при дефіциті вітаміну В12, без порушень з боку нервової системи і жовтушності шкіри; можуть спостерігатися вогнища гіперпігментації шкіри (особливо на тильній поверхні пальців) і слизових оболонок. Може розвинутися непліддя.

Дефіцит фолієвої кислоти у жінок протягом перших 12 тиж. вагітності асоціюється з підвищеним ризиком розвитку вад нервової трубки у їхніх дітей (аненцефалія, мозкові або спинномозкові кили).

Діагностика

1. Загальний аналіз периферичної крові і кісткового мозку: як і при дефіциті вітаміну В12 [6,9].

2. Біохімічний аналіз крові: зниження рівня фолієвої кислоти в плазмі і еритроцитах, ознаки помірно-вираженого гемолізу (підвищення активності ЛДГ у сироватці крові, зниження рівня гаптоглобіну, незначне підвищення рівня непрямого білірубіну), в сироватці крові — нормальна концентрація ММК, підвищена концентрація гомоцистеїну та підвищений рівень заліза.

Діагностичні критерії. Діагноз встановлюють на підставі клінічної картини і результату визначення рівня фолієвої кислоти. Після діагностування дефіциту фолієвої кислоти необхідно визначити його причину.

Диференційна діагностика. В12-дефіцитна анемія (в кожному випадку визначте рівень вітаміну В12), інші анемії з дизеритропоезом (сидеробластна, МДС).

Лікування

1. Лікування основного захворювання: має першорядне значення.

2. Дієта, збагачена продуктами з високим вмістом фолієвої кислоти.

3. Фолієва кислота по 0,8–1,2 мг/добу (до 5 мг/добу в осіб із порушенням всмоктування) протягом 1–4 міс., до нормалізації гематологічних показників включно, або до тих пір, поки зберігається причина дефіциту. Про ефективність лікування свідчить різке зростання кількості ретикулоцитів на 4–7-ий день від початку терапії. На початковому

етапі лікування може виникати гіпокаліємія. Лікування виключно фолієвою кислотою в особи з супутнім дефіцитом вітаміну В12 може спричинити раптове демаскування або посилення існуючих неврологічних розладів.

Прогноз сприятливий.

Профілактика. У профілактиці дефіциту фолієвої кислоти потребують вагітні жінки, а також пацієнти, що приймають препарати, здатні порушувати метаболізм фолієвої кислоти (протисудомні і ін.). Для профілактики фолиеводефіцитної анемії використовують препарати фолієвої кислоти в дозі 3-5 мг в день [6,8].

ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ

Гемолітичні анемії (ГА) — це гетерогенна група захворювань, що характеризуються аномальним передчасним розпадом еритроцитів. Гемоліз може відбуватися внутрішньосудинно або позасудинно — у селезінці та/або печінці [22].

1. Спадкові ГА — у результаті первинного внутрішньоклітинного дефекту:

1) дефекти клітинної мембрани — спадковий сфероцитоз, спадковий овалоцитоз (еліптоцитоз);

2) ензимопатії — недостатність глюкозо-6-фосфат дегідрогенази (Г-6-ФД), дефіцит піруваткінази (ПК);

3) гемоглобінопатії — серповидно-клітинна анемія (патологічний Hb-HbS), метгемоглобінемія;

4) таласемії — кількісні порушення синтезу ланцюгів глобіну (найчастіше β).

2. Набуті ГА — еритроцити є нормальними, причиною розпаду являються зовнішньоклітинні фактори (за винятком пароксизмальної нічної гемоглобінурії (ПНГ)):

1) імунні (наявні антиеритроцитарні антитіла) — аутоімунна ГА (АІГА) з тепловими антитілами (ідіопатична, на фоні інших захворювань (у т. ч. СЧВ, хронічного лімфолейкозу, неходжкінських лімфом, імунодефіцитів); медикаментозна (метилдопа, цефалоспорини, аналоги пуринів)), після трансплантації органу або алоТГСК (при невідповідності груп крові між донором і реципієнтом), після переливання ЕМ (під час або через короткий час після алоімунізації)); АІГА з холодowymi антитілами: хвороба холодowych аглютинінів (ідіопатична, при інфекції (мікоплазми, ВЕБ); при лімфомах), а також пароксизмальна холодова гемоглобінурія (ідіопатична, при інфекції, аутоімунному захворюванні чи лімфопроліферативному новоутворенні);

посттрансфузійна гемолітична реакція; гемолітична хвороба новонароджених;

2) неімунні — мікроангіопатичні ГА (викликані внутрішньосудинним пошкодженням еритроцитів в патологічній мікроциркуляції, у т. ч. тромботична тромбоцитопенічна пурпура і гемолітико-уремічний синдром, інфекції (малярія, бабезіоз, токсоплазмоз, лейшманіоз, *Clostridium perfringens*, сифіліс, вірусні інфекції), хімічні і фізичні фактори (метгемоглобінемія, ЛЗ (мітоміцин С, циклоспорин, такролімус, тіклопідин, сульфаніламід, сульфасалазин, дапсон, похідні платини), наркотики (кокаїн), метали (свинець, мідь), отрути комах (бджоли, оси) павуків (*Loxosceles*), і змій (кобри, гадюки) тяжкі опіки), ПНГ, гіперспленізм [16].

Клінічна картина. Спадкові форми, як правило, виявляються в молодшому віці, аутоімунні частіше зустрічаються в середньому і старшому віці. В осіб із мало вираженим, особливо довготривалим гемолізом, зазвичай немає клінічних ознак гемолітичної анемії. Загальні симптоми анемії, як правило, з'являються лише тоді, коли рівень Нв <8 г/дл, або анемія дуже швидко розвивається. Жовтяниця з'являється в періоди інтенсивного розпаду еритроцитів; часто відсутня в осіб із хронічним гемолізом. Збільшення селезінки (деколи також печінки) зустрічається тільки при деяких формах ГА і зазвичай дозволяє запідозрити наявність системного захворювання (лімфопроліферативного або аутоімунного). Характерні клінічні особливості деяких форм ГА.

Ускладнення ГА: кризи (гемолітичний, апластичний (найчастіше викликаний інфікуванням парвовірусом В19 при спадковій ГА)), ВТЕХ, жовчнокам'яна хвороба (наслідок гіпербілірубінемії), дефіцит фолієвої кислоти (наслідок підвищеного споживання), виразкування шкіри (у випадку тромбоемболічних змін в мікроциркуляції), вторинний гемосидероз.

1. Спадковий сфероцитоз: найчастіша спадкова ГА, характеризується аномаліями розвитку кісток (при тяжкій формі), типовою є спленомегалія, періодично гемолітичний і апластичний кризи, холелітіаз.

2. Дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази (Г-6-ФД): зазвичай хворіють чоловіки, гострі гемолітичні кризи (раптова жовтяниця, потемніння сечі, болі в животі), після прийому деяких ЛЗ (хлорохін, сульфаніламід, дапсон, нітрофурантоїн, великі дози вітаміну С, доксорубіцин), чи харчових продуктів (насіння бобових), при інфекціях і стресі.

3. Дефіцит піруваткінази (ПК): друга за частотою поширення спадкова ГА, може маніфестуватись у дорослих, у котрих завдяки компенсації

гемолізу стабілізується клінічна картина із загостреннями, викликаними гострою інфекцією, стресом або вагітністю [6,9].

4. Метгемоглобінемія: полягає у наявності в гемі тривалентного заліза, яке не приєднує кисню; може бути вродженою (гемоглобін М) або набутою (набагато частіша) — спричинена сполуками, які окислюють залізо (нітропрурид натрію, фенацетин, сульфаніламід, лідокаїн, бензокаїн, дапсон, расбуриказа, нітрати, нітрогліцерин, оксид азоту, нітрити, анілін, хлорити); ціаноз виникає, коли рівень метгемоглобіну (metHb) >1,5 г/дл; у більшості хворих зі спадковою формою єдиним симптомом є ціаноз, при набутій формі симптоми анемії з'являються, коли metHb складає >40 % від загального Hb.

5. Таласемії: типовим є збільшення селезінки, тяжка ГА тільки при гомозиготній формі, маніфестується у віці до 1-го року.

6. Серповидноклітинна анемія: жовтяниця, холелітіаз, затримка росту і розвитку, кардіомегалія; емболія кровоносних судин, що призводить до ішемії тканин: рецидивуючий сильний біль в кистях рук і стопах (найбільш ранній і найчастіший прояв), емболія внутрішніх органів, гострий торакальний синдром, спленомегалія, виразки в області кісточок, пріапізм.

7. Аутоімунна ГА з тепловими антитілами: найчастіша набута ГА, додатково симптоми основного захворювання.

8. Хвороба холодних аглютинінів: типовими є симптоми лімфоми або інфекції, акроціаноз (фіолетове забарвлення дистальних частин тіла, спровоковане впливом холоду), сітчасте ліведо, біль при проковтуванні холодної їжі і напоїв. Пароксизмальна холодова гемоглобінурія (симптоми виникають протягом кількох хвилин або годин після впливу холоду): біль спини, нижніх кінцівок, живота, озноб і лихоманка, червоний або червоно-коричневий колір першої порції сечі.

9. ПНГ: напад може бути спровокований інфекцією, стресом, фізичним навантаженням; окрім симптомів, пов'язаних із гемолізом (напр. темна сеча вночі або вранці) тромбоз (≈ 50 % хворих, особливо венозний в нетипових місцях), а також часто симптоми, пов'язані із супутньою апластичною анемією чи МДС (кровотечі, інфекції) [12].

Діагностика

1. Загальний аналіз периферичної крові: типово нормоцитарна і нормохромна анемія, а в деяких випадках — макроцитарна (внаслідок ретикулоцитозу) або мікроцитарна гіпохромна анемія (при таласемії); підвищена кількість ретикулоцитів (ретикулоцитопенія при таласемії);

сфероцити і підвищений МСНС при сфероцитозі та АІГА, тільця Гейнца при дефіциті Г-6-ФД і метгемоглобінемії, серповидні еритроцити і тільця Хауела-Жоллі в еритроцитах при серповидноклітинній анемії, ехіноцити при дефіциті ПК, мішенеподібні еритроцити при таласемії; фрагменти еритроцитів (шизоцити) при мікроангіопатичних ГА (ТПП, ГУС); еритробласти при тяжкій анемії; підвищення МСН і МСНС при сфероцитозі.

2. Інші дослідження крові: підвищена активність ЛДГ, знижений (або не визначається) рівень гаптоглобіну, підвищений рівень непрямого білірубину в сироватці крові (зазвичай <4 мг/дл), зниження осмотичної резистентності еритроцитів (при спадковому сфероцитозі та інших ГА, при яких спостерігається сфероцитоз (набутий)).

3. Дослідження сечі: підвищення екскреції уробіліногену, гемоглобінурія і темний колір сечі при внутрішньосудинному гемолізі.

4. Аспіраційна біопсія і трепанобіопсія кісткового мозку: посилення еритропоезу, часто мегалобластичний тип кровотворення.

5. Візуалізаційні дослідження: при УЗД збільшення селезінки, холелітіаз.

Діагностичні критерії. Анемія різного ступеня, типово нормоцитарна і нормохромна, з підвищеним рівнем ЛДГ в сироватці крові, зниження рівня гаптоглобіну в плазмі, підвищення рівня непрямого білірубину в сироватці крові і збільшення кількості ретикулоцитів.

Диференційна діагностика. Анемія хронічних захворювань, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Лікування. Спільні рекомендації для ГА

1. Вторинна ГА: лікуйте основне захворювання. Відмініть ЛЗ, які можуть спричиняти гемоліз.

2. Трансфузія ЕМ — тільки при необхідності.

3. Хронічна ГА: застосовуйте тривало фолієву кислоту 1 мг/добу. Поповнення заліза — тільки після підтвердження абсолютного дефіциту (у більшості випадків протипоказано) або лікування перевантаження залізом; спленектомія — при деяких тяжких спадкових ГА (сфероцитоз, дефіцит Г-6-ФД, дефіцит ПК, таласемія) і стійкій до лікування ГК ГА з тепловими антитілами [6,12].

АПЛАСТИЧНА АНЕМІЯ (АА)

Недостатність кісткового мозку, яка виникає внаслідок його гіпоплазії або аплазії, і призводить до панцитопенії (не тільки анемії).

Найчастішою причиною є аутоімунна реакція Т-лімфоцитів, скерована

проти стовбурових гемопоетичних клітин або рідше — вроджена вада чи набуте пошкодження цих клітин, що призводить до гальмування їх поділу і диференціації [6,9].

Форми АА:

1) спадкова (20 % випадків) — анемія Фанконі, синдром Даймонда-Блекфена, синдром Дубовича, сімейна апластична анемія;

2) набута (80 %) — ідіопатична форма (>70 %), перенесений гострий гепатит (5–10 %), іонізуюче випромінювання, хімічні речовини (бензол та інші органічні розчинники, тринітротолуол, інсектициди та гербіциди), ЛЗ (цитостатики, фенілбутазон, хлорамфенікол, сульфаніламід, сполуки золота, хлорохін, хлорпропамід, фенітоїн, аллопуринол, тіазиди), вірусні інфекції (ретровіруси, НАV, HBV, HCV, ВІЛ, ВЕБ, віруси герпесу, парвовірус В19, вірус Денге), системні захворювання сполучної тканини (напр. СЧВ), тимома, інші хвороби крові (пароксизмальна нічна гемоглобінурія, МДС, апластичні кризи при гемолітичній анемії), вагітність (дуже рідко).

Клінічна картина. АА може розвинути швидко (протягом декількох днів), або повільно (впродовж кількох тижнів чи місяців). Суб'єктивні та об'єктивні симптоми є наслідком анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії.

Діагностика

1. Загальний аналіз периферичної крові: нормоцитарна нормохромна анемія (рідко макроцитарна), дуже мала кількість ретикулоцитів (<10 000/мкл), лейкопенія з нейтропенією (зазвичай <1500/мкл), тромбоцитопенія (у тяжких випадках <10 000/мкл).

2. Аспіраційна біопсія та трепанобіопсія кісткового мозку: зменшена кількість гемопоетичних клітин (клітинність <30 %), співвідношення кількості жирових клітин до кровотворних >3-х, відсутність неопластичних клітин, інші клітини — це в основному лімфоцити і плазмоцити.

3. Інші дослідження: в ≈ 50 % наявність клону нічної пароксизмальної гемоглобінурії (НПГ) при проточній цитометрії → розд. 15.1.6, цитогенетичне і молекулярні дослідження (у більшості наявність клонального гематопоезу), рівень вітаміну В12 і фолієвої кислоти, вірусологічні дослідження, оцінка функції печінки, дослідження для виявлення антиядерних антитіл і антитіл анти-нДНК, РГ або КТ органів грудної клітки. УЗД органів черевної порожнини [6,9].

Діагностичні критерії

Цитопенії (для ≥ 2 з 3-х клітинних паростків: нейтропенія <1500/мкл, тромбоцитопенія <100 000/мкл та анемія Нв <10 г/дл) периферичної крові і

зниження клітинності кісткового мозку після виключення інших причин →нижче. Критерії тяжкої АА (SAA): клітинність кісткового мозку <25 % або <50 %, якщо гемопоетичні клітини становлять <30 % клітин кісткового мозку, або ≥ 2 з 3-х критеріїв: кількість нейтрофілів <500/мкл, кількість тромбоцитів крові <20 000/мкл, кількість ретикулоцитів <20 000/мкл.

Диференційна діагностика. Гострі лейкози, волосистоклітинний лейкоз, лейкемія з наявністю великих зернистих лімфоцитів, МДС, тяжка мегалобластна анемія, ПНГ, інфільтрація кісткового мозку (лімфоми та інші солідні пухлини, фіброз), інфекції (ВІЛ, НСV, НВV), гіперспленізм.

Лікування. Ліквідуйте потенційну причину. Хворі з легкою АА зазвичай не потребують лікування, а хвороба не становить загрози для їхнього життя. Хворих з тяжкою АА слід негайно скерувати до гематологічного центру [12].

Підтримуюча терапія

1. Тільки у випадку крайньої необхідності проводьте трансфузію збіднених лейкоцитами компонентів крові: ЕМ, ТМ, а також, у разі показань, гранулоцитарний концентрат (які не походять від членів родини), при лікуванні АТГ або алоТГСК переливайте виключно збіднені лейкоцитами і опромінені компоненти крові, здійснюйте моніторинг та лікуйте вторинне перевантаження залізом.

2. Розгляньте показання до профілактичного призначення антибактеріальних і протигрибкових ЛЗ (зазвичай є необхідним у випадку нейтропенії <200/мкл), Г-КСФ (при тяжких інфекціях, резистентних до антибіотиків і протигрибкових ЛЗ), а також профілактики пневмоцистозу і вірусних інфекцій (у випадку лікування антитимоцитарним глобуліном (АТГ) або алоТГСК).

Етіотропне лікування

1. алоТГСК: терапія вибору у хворих віком <50-ти років з SAA, коли є відповідний сімейний донор. Оудужання в 60–90 % випадків. При відсутності ефекту після 6 міс. імуносупресивної терапії рекомендовано алоТГСК від спорідненого донора у хворих віком >50-ти р., або алоТГСК від НLA-сумісного не спорідненого донора у хворих віком <50-ти р.

2. Імуносупресивне лікування: АТГ у комбінації з циклоспорином; показане для хворих з набутою АА, яким не планувалось проведення алоТГСК, включаючи хворих з легкою АА, котрі вимагали переливання ЕМ чи ТМ; призводить до покращення у 60–80 % хворих, також є ефективним при рецидиві АА. Як правило, одночасно застосовуються ГК для зменшення

небажаних ефектів АТГ, в інших випадках ГК не рекомендовані через підвищений ризик інвазивних мікозів.

3. Андрогени (напр., оксиметолон, даназол): бувають ефективними при анемії Фанконі та набутій АА, при стійкості або протипоказаннях до імуносупресивного лікування. Якщо немає покращення після 4–6 міс., завершіть лікування. У випадку позитивного ефекту поступово відмініть андрогени.

4. Алемтузумаб: зважте застосування у хворих з резистентністю до імуносупресивної терапії.

5. Ельтромбопаг: агоніст рецепторів тромбопоетину; у хворих із набутою тяжкою АА, в яких розвинулась стійкість до попереднього імуносупресивного лікування, або тих, що раніше перенесли інтенсивне лікування і не пройшли відбору до алоТГСК.

Прогноз. Без застосування етіотропної терапії протягом 2-х років помирають 80 % пацієнтів з тяжкою АА. Найбільш частою причиною смерті є тяжкі бактеріальні або грибкові інфекції (особливо інвазивний аспергільоз легень). АА може трансформуватись в МДС, гострий лейкоз або ПНГ.

Профілактика. Зводиться до виключенню безконтрольного і невиправданого використання лікарських препаратів, а також до поліпшення екологічної ситуації для зменшити ризик від зовнішніх несприятливих фізичних і хімічних чинників [6,8].

ГЕМОБЛАСТОЗИ

Гемобластози - це новоутворення, які розвиваються з клітин кровотворення. Гемобластози поділяють на кілька видів: лейкози і гематосаркоми. Їх відрізняє системність ураження. Якщо при лейкозі в першу чергу уражається кістковий мозок, то при гематосаркомі - лімфатичні вузли, а кістковий мозок уражається вже внаслідок метастазування. При лейкозі злякисні незрілі клітини виявляють у крові, звідси назва - лейкемія. Гематосаркоми діляться на лімфоми та новоутворення нелімфатичної природи [11].

Переглянута класифікація ВООЗ мієлоїдних новоутворень і гострих лейкозів 2016 р. [52]:

Мієлопроліферативні новоутворення (МПН)

Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), BCR-ABL1 +

Хронічний нейтрофільний лейкоз (ХНЛ)

справжня поліцитемія

Первинний мієлофіброз (ПМФ)

ПМФ, префіброзна / рання стадія

ПМФ, явна фіброзна стадія

Есенціальна тромбоцитемія

Хронічний еозинофільний лейкоз, неуточнений

МПН, що не класифікується

Мастоцитоз

Мієлоїдні / лімфоїдні новоутворення з еозинофілією і перебудовою генів PDGFRA, PDGFRB або FGFR1 або з PCM1-JAK2

Мієлоїдні / лімфоїдні новоутворення з перебудовою PDGFRA

Мієлоїдні / лімфоїдні новоутворення з перебудовою PDGFRB

Мієлоїдні / лімфоїдні новоутворення з перебудовою FGFR1

Попередня форма: Мієлоїдні / лімфоїдні новоутворення з PCM1-JAK2

Мієлодиспластичні синдроми / мієлопроліферативні новоутворення (МДС / МПН)

Хронічний мієломоноцитарний лейкоз (ХММЛ)

Атопічний хронічний мієлолейкоз (аХМЛ, BCR-ABL1-)

Ювенільний мієломоноцитарний лейкоз (ЮММЛ)

МДС / МПН з кільцевими сидеробластами і тромбоцитозом (МДС / МПН-КС-Т)

МДС / МПН некласифіковані

Мієлодиспластичні синдроми (МДС)

МДС з однолінійною дисплазією

МДС з кільцевими сидеробластами (МДС-КС)

МДС-КС і однолінійна дисплазія

МДС-КС і мультилінійна дисплазія

МДС з мультилінійною дисплазією

МДС з надлишком бластів

МДС з ізольованою del (5q)

МДС некласифікований

Попередня форма: Рефрактерна цитопенія дитячого віку

Мієлоїдні новоутворення зі спадковою генетичною схильністю

Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) і родинні новоутворення

ГМЛ з повторюваними генетичними аномаліями

ГМЛ з t (8; 21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1

ГМЛ з inv (16) (p13.1q22) або t (16; 16) (p13.1; q22); CBFB-MYH11

ГМЛ (промієлоцитарний) з PML-RARA

ГМЛ з t (9; 11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A

ГМЛ з t (6; 9) (p23; q34.1); DEK-NUP214

ГМЛ з inv (3) (q21.3q26.2) або t (3; 3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM

ГМЛ (мегакаріобластний) з t (1; 22) (p13.3; q13.3); RBM15-MKL1

Попередня форма: ГМЛ з BCR-ABL1

ГМЛ з мутованим NPM1

ГМЛ з біалельними мутаціями СЕВРА

Попередня форма: ГМЛ з мутованим RUNX1

ГМЛ із змінами, пов'язаними з мієлодисплазією

Мієлоїдні новоутворення, пов'язані з терапією

ГМЛ неуточнені

ГМЛ з мінімальними ознаками диференціювання

ГМЛ без ознак дозрівання

ГМЛ з ознаками дозрівання

Гострий мієломоноцитарний лейкоз

Гострий монобластний / моноцитарний лейкоз

Чистий (істинний) еритроїдний лейкоз

Гострий мегакаріобластний лейкоз

Гострий базофільний лейкоз

Гострий панмієлоз з мієлофіброзом

Мієлоїдна саркома

Мієлоїдні проліферації, пов'язані з синдромом Дауна

Минущий аномальний мієлопоез

Мієлоїдний лейкоз, асоційований з синдромом Дауна

Новоутворення з бластних -плазмоцитоїдних дендритних клітин

Гострі лейкози (ГЛ) невизначеного лінійного походження

Гострий недиференційований лейкоз

ГЛ зі змішаним фенотипом (ГЛЗФ) з t (9; 22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1 +

ГЛЗФ з t (v; 11q23.3); з перебудовою KMT2A

ГЛЗФ В / мієлоїдний неуточнений

ГЛЗФ Т / мієлоїдний неуточнений

В-клітинні лімфобластні лейкози / лімфома

В-клітинний лімфобластний лейкоз / лімфома неуточнена

В-клітинний лімфобластний лейкоз / лімфома з повторюваними генетичними аномаліями

В-клітинний лімфобластний лейкоз / лімфома з t (9; 22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1

В-клітинний лімфобластний лейкоз / лімфома з t (v; 11q23.3); з перебудовою KMT2A

В-клітинний лімфобластний лейкоз / лімфома з t (12; 21) (p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1

В-клітинний лімфобластний лейкоз / лімфома з гіпердиплоїдністю

В-клітинний лімфобластний лейкоз / лімфома з гіподиплоїдністю

В-клітинний лімфобластний лейкоз / лімфома з t (5; 14) (q31.1; q32.3); IL3-IGH

В-клітинний лімфобластний лейкоз / лімфома з t (1; 19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1

Попередня форма: В-клітинний лімфобластний лейкоз / лімфома BCR-ABL1-подібний

Попередня форма: В-клітинний лімфобластний лейкоз / лімфома з iAMP21

Т-клітинний лімфобластний лейкоз / лімфома

Попередня форма: Лімфобластний лейкоз з ранніх Т-клітин-попередників

Попередня форма: Лімфобластний лейкоз / лімфома з ЕК-клітин [6,9].

ГОСТРІ МІЄЛОБЛАСТНІ ЛЕЙКОЗИ

Гострі мієлобластні лейкози (ГМЛ) - злоякісні новоутворення системи лейкоцитів, що розвиваються внаслідок проліферації клону трансформованих клітин на ранніх стадіях мієлопоезу. Ці клітини домінують в кістковому мозку і крові та можуть інфільтрувати різні органи, порушуючи їх функцію. Етіологія невідома. Доведені фактори ризику: іонізуюча радіація і бензол, хіміотерапія (алкілюючі ЛЗ, інгібітори топоізомерази) в анамнезі, деякі вроджені захворювання (напр., синдром Дауна), інші клональні захворювання системи кровотворення (напр., МДС), наявність предриспонуєчих мутацій. У дорослих складають ≈ 80 % гострих лейкозів. Медіана віку на момент постановки діагнозу становить ≈ 65 років [6,12].

Клінічна картина. Лихоманка, слабкість, симптоми, пов'язані з анемією.

Симптоми, пов'язані з порушенням імунітету: зміни в ротовій порожнині (болючі афти або виразки, реактивація герпетичної інфекції, тяжка ангіна, навколорубні зміни), підвищена схильність до інфекцій, включаючи грибкові.

Прояви геморагічного діатезу: в основному кровотечі з ясен і носа, пурпура на шкірі і слизових; кровотечі із статевих шляхів і ШКТ.

Симптоми лейкостазу: (у ≈ 5 % хворих порушення мікроциркуляції,

пов'язані з лейкоцитозом $>100\ 000/\text{мкл}$): порушення функції ЦНС (більш голови та головокружіння, шум у вухах, порушення зору, вогнищеві симптоми, порушення свідомості), задишка, дихальна недостатність, ДВЗ-синдром; рідко: пріапізм, ішемія міокарду або кінцівки.

Симптоми інфільтрації органів лейкозними клітинами (частіше при лейкозах моноцитарного ряду): плоскі висипання або вузлики в шкірі, інфільтрати, які схожі на гіпертрофію ясен, сплено- або гепатомегалія (у $\approx 30\%$ хворих), лімфаденопатія, зниження гостроти зору, симптоми запалення зовнішнього і внутрішнього вуха, різні симптоми уражень дихальних шляхів (включно з тяжкою дихальною недостатністю), серцева недостатність, порушення ритму серця, гематурія, болі в кістках і суглобах, остеонекроз, симптоми ураження центральної і периферичної нервової системи.

Болі в животі і симптоми подразнення очеревини: внаслідок інфекційних ускладнень, петехій в стінці кишківника, зумовленої інфільтраціями кишкової непрохідності [22].

Клінічний перебіг: тяжкий; за умови відсутності адекватного лікування хворий помирає протягом декількох тижнів внаслідок ускладнень, передусім інфекційних та геморагічних.

Діагностика

1. Загальний аналіз периферичної крові: лейкоцитоз (зазвичай помірно виражений, $>100\ 000/\text{мкл}$ у $\approx 5\text{--}20\%$ хворих) або (рідше) лейкопенія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, наявність в мазку крові бластних клітин (характерний т. зв. лейкоемічний провал — окрім переважаючої кількості бластних клітин спостерігаються нечисленні зрілі форми гранулоцитів; відсутні перехідні дозріваючі форми гранулоцитарного ряду, які наявні при лейкомоїдних реакціях і мієлопроліферативних захворюваннях).

2. Аспіраційна біопсія і трепанобіопсія кісткового мозку: аспіраційна біопсія — морфологічне дослідження, імунофенотипування, цитогенетичні та деякі молекулярні дослідження, трепанобіопсія (коли неможливо здійснити забір кісткового мозку шляхом аспірації).

3. Інші лабораторні дослідження: порушення згортання крові (ДВЗ-синдром при гострому промієлоцитарному лейкозі [ГПЛ] — підтипі ГМЛ), зростання активності ЛДГ в сироватці, гіперурикемія та гіперкаліємія внаслідок розпаду бластних клітин, псевдогіпоксемія, псевдогіпоглікемія та псевдогіперглікемія (артефакти у зразку крові, забір якої проводився при високому лейкоцитозі).

4. Візуалізаційні дослідження: РГ органів грудної клітки, УЗД черевної порожнини, ехокардіографія у хворих, у яких підозрюють захворювання серця або наявні фактори його ризику.

5. Люмбальна пункція: лише в разі підозри на ураження ЦНС [16,9].

Діагностичні критерії

ГМЛ діагностується у випадку, коли відсоток бластів (мієлобластів та їх еквівалентів: монобластів, промоноцитів і мегакаріобластів) при цитологічному дослідженні та імунофенотипуванні кісткового мозку або периферичної крові становить $\geq 20\%$ (при результаті 6–19 % діагностується мієлодиспластичний синдром [МДС]). Цитогенетичні порушення t(15;17), inv(16) і t(8;21) або наявність мієлоїдної саркоми дозволяють встановити діагноз ГМЛ, незважаючи на відсоток бластів. Необхідна для вибору терапії деталізація діагнозу базується на цитогенетичних і молекулярних дослідженнях.

Початкова оцінка групи ризику та прогнозу є необхідною для вибору оптимальної тактики, яка б давала максимальні шанси на одужання при мінімалізації ризику. При оцінці ризику смерті, залежного від токсичності хіміотерапії, основне значення має визначення функціонального стану хворого та наявності супутніх захворювань, частота і інтенсивність яких пов'язана з віком.

Основне значення при оцінюванні ризику резистентності до лікування та ризику рецидиву має визначення цитогенетичної та молекулярної характеристики:

1) сприятливий прогноз — t(15;17) при ГПЛ, t(8;21), inv(16) або t(16;16) (мутація КІТ погіршує прогноз в цій групі), нормальний каріотип з біалельною мутацією СЕВРА, нормальний каріотип з мутацією NPM1 без FLT3-ITD або співвідношенням FLT3-ITD до нормального FLT3 $< 0,5$ (FLT3-ITD_{низьке});

2) проміжний прогноз — нормальний каріотип з мутацією NPM1 і FLT3-ITD_{високе} (вищевказане співвідношення $> 0,5$), нормальний каріотип з нормальним NPM1 без FLT3-ITD_{низьке}, t(9;11), інші цитогенетичні зміни, не вказані при сприятливому і несприятливому прогнозі;

3) несприятливий прогноз — t(3;3), inv(3), t(6;9), t(v;11), -7, -5/del(5q), зміни (17p), комбіновані зміни каріотипу (≥ 3), моносомальний каріотип, t(9;22), мутації RUNX1, ASXL1, TP53, нормальний NPM1 та присутність FLT3-ITD_{високе}, FLT3-ITD (відповідно до деяких класифікацій) [9].

До групи несприятливого ризику відносять також: ГМЛ, асоційований

з попереднім лікуванням (хіміо- і/або радіотерапія), ГМЛ з передуючим йому МДС та форми з первинною резистентністю до стандартного лікування з метою індукції ремісії.

Диференційна діагностика. Гострий лімфобластний лейкоз, мієлодиспластичні та мієлопроліферативні новоутворення з високим відсотком бластів, неходжкінські лімфоми, регенерація гематопоезу, особливо після хіміотерапії, після лікування Г-КСФ та в осіб з лікованим дефіцитом вітаміну В12. [6,9].

Лікування. Після встановлення точного діагнозу, факторів ризику та супутніх захворювань визначте план лікування, що б давав максимальні шанси на одужання при мінімальному ризику, який вже на початку повинен врахувати цільове проведення алоТГСК. Лікування слід проводити у відділеннях, які мають доступ до цитогенетичної і молекулярної діагностики та пристосовані до проведення інтенсивної терапії. Лікування з метою індукції ремісії є дуже подібним для різних підтипів ГМЛ за винятком ГПЛ; може бути необхідною його модифікація у залежності від супутніх захворювань та віку хворих. Лікування після досягнення ремісії натомість коригують залежно від групи ризику. Рекомендується терапія, що базується на співпраці різних медичних центрів.

1. Індукція ремісії: поліхіміотерапія, спрямована на якнайшвидшу і радикальну редукцію маси лейкемічного клону і відновлення нормального гемопоезу. Стандартно: антрациклін (даунорубіцин або ідарубіцин), цитарабін (Ara-C) і, можливо, кладрибін або молекулярно спрямований ЛЗ. Регенерацію кісткового мозку і ремісію зазвичай досягають через 4 тиж. від початку терапії. Критерії повної ремісії (ПР): <5 % бластів в кістковому мозку, відсутність в крові бластів та клітин з паличками Ауера, відсутність екстрamedулярних змін, нейтрофіли ≥ 1000 /мкл, тромбоцити $> 100\ 000$ /мкл.

2. Консолідація ремісії: фаза лікування після досягнення повної ремісії, мета якої — ліквідувати мінімальну резидуальну хворобу (МРХ), тобто наявність лейкозних клітин, які вижили, у кількості, яку неможливо виявити з допомогою базових досліджень, і які виявляються лише з використанням проточної цитометрії або молекулярних методів; високі дози Ara-C з можливими модифікаціями; вибір оптимального методу консолідації слід базувати на групі ризику:

- ❖ в групі сприятливого ризику рекомендують 3–4 цикли;
- ❖ в групі проміжного та несприятливого ризику консолідацію обмежують таки чином, щоб забезпечити максимальну ПР та

одночасно не відтермінувати проведення алоТГСК.

3. Лікування після консолідації при ПР1: має на меті профілактику рецидиву захворювання:

1) у хворих з групи несприятливого і проміжного прогнозу:

а) алоТГСК від спорідненого або неспорідненого, сумісного по системі HLA донора, а в разі занадто тривалих пошуків — від гаплоідентичного донора (при смертності, залежній від ТГСК до 15–20 %); у хворих віком >50 років або з супутніми захворюваннями розгляньте доцільність кондиціонування зниженої інтенсивності (RIC) або немієлоаблятивне;

б) аутоТГСК (смертність, залежна від ТГСК, <5 %) — розгляньте доцільність в групі проміжного ризику, коли немає донора або виявляються протипоказання до алоТГСК;

2) у пацієнтів зі сприятливим прогнозом після досягнення ПР і проведення консолідації проводьте моніторинг ремісії на рівні МРХ. Альтернативою є аутоТГСК після проведення 1–2 циклів консолідації. У разі наявності додаткових факторів, що обтяжують прогноз (мутація КІТ в >25 % blastів, високий лейкоцитоз на момент постановки діагнозу, позитивна МРХ після консолідації), розгляньте доцільність алоТГСК в індивідуальному порядку [11].

4. Тактика в разі часткової ремісії (ЧР), резистентності до терапії першої лінії або рецидиву: при ЧР і пізніх рецидивах (>6 міс.) повторіть той самий цикл індукції ремісії, в інших випадках — застосуйте терапію другої лінії, що підібрана з урахуванням ознак захворювання та стану хворого (терапія в межах клінічних досліджень [у т. ч. аналоги нуклеозидів, моноклональні антитіла, епігенетична терапія, інгібітори кіназ] або схеми з високими дозами Ara-C); у всіх випадках намагайтесь досягнути ПР і провести алоТГСК. У хворих, які не пройшли відбір до інтенсивного лікування або не дали на нього згоду, застосуйте лікування у рамках клінічних випробувань нових ЛЗ або найкращу підтримуючу терапію.

5. ГМЛ: лікування із застосуванням хіміотерапії, повністю транс-ретиноевої кислоти і, можл., триоксиду миш'яку.

6. Хворі в похилому віці (>60 років): індивідуалізація терапії:

1) хворі в задовільному функціональному стані, без серйозних супутніх захворювань → розгляньте доцільність інтенсивної терапії, як у віці <60 років, у разі потреби з модифікаціями доз і часу прийому ЛЗ;

2) хворі, які не пройшли відбір до стандартної інтенсивної терапії → розгляньте наступні варіанти: гіпометилуючі ЛЗ, терапія в межах клінічних

досліджень, низькі дози цитарабіну, найкраща підтримуюча терапія з додатковим призначенням пероральних протилейкозних ЛЗ.

7. Супутня терапія має основне значення для ефективного лікування і виживання пацієнтів та являється єдиним методом лікування (за винятком клінічних досліджень) у хворих без ремісії, які не пройшли відбір до хіміотерапії або гіпометилуючих ЛЗ :

1) запобігання інфекціям завдяки ізоляції в спеціальному боксі і застосуванню хіміопрфілактики — фторхінолони, протигрибкові ЛЗ (напр., позаконазол), ацикловір у серопозитивних до ВПГ хворих; лікування інфекцій — із випередженням, раннє, емпіричне, в міру можливості — цільове, з урахуванням опортуністичної флори (нейтропенічна лихоманка);

2) прфілактика синдрому розпаду пухлини — почніть перед застосуванням індукційної хіміотерапії;

3) гіперлейкоцитоз ($>100\ 000/\text{мкл}$) та лейкостаз — швидко почніть індукуючу хіміотерапію, а якщо виникне потреба її відтермінувати або за наявності протипоказань до такого лікування застосуйте гідроксисечовину $50\text{--}60\ \text{мг/кг/добу}$ до зниження лейкоцитозу до $10\ 000\text{--}20\ 000/\text{мкл}$ включно; розгляньте доцільність лейкаферезу у хворих із проявами лейкостазу; уникайте трансфузії ЕМ, а в разі необхідності повільно проводьте трансфузію ЕМ до часу зниження лейкоцитозу; лікуйте ДВЗ-синдром;

4) анемія і тромбоцитопенія — у разі показань проведіть трансфузію еритромаси і тромбомаси, збіднених лейкоцитами, а в разі необхідності — опромінених [11];

5) Г-КСФ — розгляньте доцільність застосування в індивідуальному порядку;

6) раціональне харчування, при необхідності ентеральне або парентеральне;

7) психологічна підтримка;

8) прфілактика і лікування нудоти та блювання.

Моніторинг

Контрольні суб'єктивне та об'єктивне обстеження і дослідження морфології периферичної крові з лейкоцитарною формулою проводять кожні 1–3 міс. протягом перших 2 років, пізніше — кожні 3–6 міс. протягом наступних 3 років. Також можна проводити моніторинг МРХ. При виявленні порушень морфології крові необхідно виконати аспіраційну біопсію кісткового мозку.

Прогноз

Прогноз залежить від групи цитогенетичного та молекулярного ризику, віку, супутніх захворювань та застосованої терапії. Найбільші шанси на одужання мають пацієнти у віці <60 років, зі сприятливими цитогенетичними змінами, без обтяжуючих молекулярних змін, в яких індукційне лікування швидко призвело до ПР і які не мають екстрamedулярних вогнищ. Сама поліхіміотерапія дає можливість одужання при ГПЛ (до 90 %) і при формах зі сприятливим прогнозом (50 %); в більшості інших випадків виживаність становить 10–15 %. Застосування аутоТГСК покращує відсоток 5-річної виживаності в групі проміжного ризику до >40 %, а застосування алоТГСК дозволяє вилікувати >60 % пацієнтів. Результати лікування в цілій групі ГМЛ несприятливого ризику залишаються поганими. У хворих віком >60 років 5-річна виживаність становить <10 % [6,11].

ГОСТРІ ЛІМФОБЛАСТНІ ЛЕЙКОЗИ

Гострі лімфобластні лейкози/лімфоми (ГЛЛ)— це новоутворення, які походять з клітин-прекурсорів (лімфобластів) В- або Т-лімфоцитарного ряду, що в основному знаходяться в кістковому мозку і крові (гострі лімфобластні лейкози з лімфоцитарного ряду В або Т [В-клітинний ГЛЛ або Т-клітинний ГЛЛ]) або (рідше) головним чином в лімфовузлах та екстранодальних тканинах (лімфобластні лімфоми лімфоцитарного ряду В або Т [В-клітинна ЛБЛ або Т-клітинна ЛБЛ]). Вони складають ≈ 75 % усіх гострих лейкозів у дітей, а в дорослих — ≈ 20 % [6,9].

Згідно з класифікацією ВООЗ з 2016 р. В-клітинні ГЛЛ/ЛБЛ поділяють на форми з характерними генетичними та молекулярними порушеннями, решта форм отримала робочу назву «В-клітинні ГЛЛ/ЛБЛ невизначеного типу».

Імунофенотипова класифікація має основне практичне значення:

- 1) В-клітинний ГЛЛ (CD19+, CD22+, CD79a+) — про-В (пре-пре-В), common (CD10+, найчастіший), пре-В;
- 2) Т-клітинний ГЛЛ (суCD3+, CD7+) — про-Т і пре-Т (CD4–, CD8–), кортикальний (тимусовий; CD1a+, CD4+, CD8+, відносно кращий прогноз), зі зрілих Т-клітин (sCD3+, CD4+ або CD8+).

Клінічна картина

1. Суб'єктивні та об'єктивні симптоми: подібні, як при ГМЛ → розд. 15.2, але збільшення лімфовузлів або селезінки розвивається в 50 % випадків, а прояви анемії та тромбоцитопенії менш виражені. У 25 % пацієнтів

спостерігається біль кісток та суглобів. Відносно частіше виникає раннє ураження ЦНС — 3 % при В-клітинному ГЛЛ та 8 % при Т-клітинному ГЛЛ. При Т-клітинних ГЛЛ/ЛБЛ часто з'являється лімфаденопатія середостіння і високий лейкоцитоз.

2. Типовий перебіг: на початковій стадії можуть виявлятися лише зміни в аналізах крові і збільшення лімфатичних вузлів або селезінки; на запущеній стадії хвороби з'являються геморагічні, септичні ускладнення, або ускладнення, зумовлені локалізацією інфільтрації в ЦНС, середостінні та в інших органах, які без лікування протягом декількох тижнів призведуть до смерті [6,9].

Діагностика

1. Загальний аналіз периферичної крові: лейкоцитоз (дуже високий і швидко наростаючий при Т-клітинному ГЛЛ), при підтипі про-В у ≈ 25 % хворих лейкоцитоз $>100\ 000$ /мкл, а при деяких формах (особливо на ранній стадії) — лейкопенія, зазвичай анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, наявність лімфобластів у мазку периферичної крові, еозинофілія (при Т-клітинному ГЛЛ).

2. Аспіраційна біопсія кісткового мозку: домінуючий один тип бластних клітин з одночасним регресом інших клітинних рядів.

3. Визначення імунофенотипу методом проточної цитометрії (кров або кістковий мозок): має вирішальне значення і є основою для визначення імунофенотипічного підтипу (\rightarrow вище), який допомагає у визначенні прогнозу та ідентифікації аберацій, що служать для моніторингу резидуальної хвороби (МРХ) під час терапії.

4. Цитогенетичні та молекулярні дослідження: у більшості хворих виявляються зміни кількості хромосом та/або структури. ГЛЛ з $t(9;22)/BCR-ABL1$ (ГЛЛ з хромосомом Ph [ГЛЛ Ph+]) становить <25 % випадків, частіше зустрічається у старшому віці (<50 %). Кількісне молекулярне дослідження (ПЛР у реальному часі) використовують також для моніторингу МРХ (напр., визначення химерного гену BCR-ABL1 при ГЛЛ Ph+).

5. Візуалізаційне дослідження: при Т-клітинних ГЛЛ/ЛБЛ у ≈ 50 % випадків спостерігається розширення верхнього середостіння внаслідок збільшення тимусу і лімфовузлів. УЗД допомагає визначити розміри лімфовузлів і селезінки.

6. Люмбальна пункція: у випадку ураження ЦНС збільшення цитозу спинно-мозкової рідини із наявністю бластних клітин в цитологічному дослідженні [11].

Діагностичні критерії. Морфологічне дослідження та імунофенотипування кісткового мозку мають основне значення: підтвердження наявності лейкозних лімфобластів, для встановлення діагнозу необхідне виявлення ≥ 2 специфічних для клітинного ряду антигенів. У $\approx 20\%$ випадках переважають ознаки лімфобластної лімфоми: інфільтрати в основному уражають лімфатичні вузли, а у кістковому мозку лейкозні клітини складають $< 20\text{--}25\%$; у таких випадках може бути необхідним дослідження лімфовузла. Для визначення підтипу В-клітинних ГЛЛ/ЛБЛ необхідні цитогенетичні та молекулярні дослідження [6,9].

Диференційна діагностика. Низько диференційовані форми ГМЛ, інфекційний мононуклеоз та інші вірусні інфекції, особливо такі, що супроводжуються лімфоцитозом, тромбоцитопенією і гемолітичною анемією, панцитопенія при інших захворюваннях, неходжкінські лімфоми.

Оцінка прогнозу. Базові фактори несприятливого прогнозу: вік, загальний функціональний стан > 1 за ECOG, лейкоцитоз на момент постановки діагнозу: $> 30\ 000/\text{мкл}$ при В-клітинному ГЛЛ і $> 100\ 000/\text{мкл}$ при Т-клітинному ГЛЛ, деякі визначені імунофенотипуванням підтипи (про-В, при Т-клітинному ГЛЛ усі окрім кортикального), цитогенетичні зміни — Ph+, t(4;11), t(1;19), гіподиплоїдія, -7, del(17p), комбіновані зміни каріотипу (> 5), молекулярні зміни при В-клітинному ГЛЛ — ГЛЛ «схожа на BCR-ABL1+» (зміни в генах, асоційованих з тирозинкіназами та кіназними рецепторами, однак онкоген BCR-ABL1 є відсутнім), реаранжування KMT2A, TCF3-PBX1, молекулярні зміни при Т-клітинному ГЛЛ — незмутований NOTCH1, мутації, типові для мієлоїдних новоутворень, які спостерігаються при ГЛЛ з ранніх прекурсорів Т-клітин. Вирішальне значення під час першого прийому рішення щодо терапевтичної стратегії має результат дослідження для виявлення ГЛЛ Ph+ та BCR-ABL1. Поява інгібіторів тирозинкіназ (ІТК) спричинила революцію у лікуванні ГЛЛ Ph+, який раніше зараховували до групи дуже високого ризику, а у даний час досягнення ПР спостерігається у $> 90\%$ хворих, а 5-річна виживаність становить $\approx 50\%$ [6,21].

Найбільше практичне значення мають показники поганого прогнозу, основою для яких є відповідь на лікування:

- 1) низька чутливість до ГК (бласти в периферичній крові $> 1000/\text{мкл}$ після фази пре-терапії);
- 2) бластоз кісткового мозку через 8–15 днів лікування $> 5\%$;
- 3) досягнення ПР після > 1 циклу індукційної терапії;

4) МРХ зберігається на рівні $>10-3$ після індукційної терапії або $>10-4$ після консолідації.

Статус МРХ, моніторинг якої проводять на різних етапах захворювання з використанням імунофенотипування або молекулярних досліджень, являється рівнозначно з цитогенетичними змінами (див. вище) найсуттєвішим фактором, що обтяжує прогноз та є вирішальним щодо зарахування пацієнтів до груп стандартного та високого ризику.

Лікування. Варіанти терапії залежать від Ph хромосоми, групи ризику (\rightarrow Оцінка прогнозу), віку, функціонального стану та супутніх захворювань. Програми лікування ГЛЛ/ЛБЛ в різних державах базуються на схожих принципах, різниця між якими полягає в деталях.

1. Підготовча терапія: мета — зниження маси новоутворення, щоб зменшити ризик синдрому розпаду пухлини (принципи профілактики); застосовують преднізон або дексаметазон.

2. Індукція ремісії: мета — досягнення ПР; поліхіміотерапія (найчастіше вінкристин, антрациклін, ГК [преднізон або дексаметазон] і аспарагіназа [або пегільована аспарагіназа]; як правило, протягом 4 тиж.). Після індукції визначте стан ремісії на основі мієлограми (\rightarrow розд. 15.2), оцініть МРХ методом проточної цитометрії (бажане $<10-3$) або ПЛР у реальному часі (обов'язково при ГЛЛ Ph+).

3. Консолідація ремісії: мета — стабілізація ремісії; секвенційне введення високих або середніх доз протипухлинних ЛЗ.

4. Лікування після консолідації ремісії: мета — зниження ризику рецидиву

1) в групі стандартного ризику і можл. у хворих, які не пройшли відбір до проведення ТГСК з огляду на незадовільний функціональний стан, супутні захворювання або старший вік — підтримуюча терапія (зокрема меркаптопурин і метотрексат); під час лікування проводять моніторинг МРХ;

2) в групі підвищеного ризику, у т. ч. МРХ(+) (>80 % дорослих хворих) — алоТГСК від HLA-сумісного сибса неспорідненого донора або від гаплоідентичного донора.

5. Лікування ГЛЛ Ph+:

1) індукція та консолідація ремісії — ІТК (імаїніб, дазатиніб) у комбінації з хіміотерапією (з обмеженням кількості і доз цитостатиків у порівнянні з ГЛЛ Ph-) або з самими ГК (у хворих, які не пройшли відбір до хіміотерапії);

2) лікування після консолідації ремісії — алоТГСК у хворих, які пройшли відбір до цієї процедури (тривають дослідження, щоб визначити, чи алоТГСК є необхідним, якщо досягнуто повну ремісію), у решти → підтримуюча терапія ІТК до часу появи рецидиву або непереносимості.

6. Профілактика і лікування змін в ЦНС: ліпосомальний цитарабін або потрійна терапія (стандартний цитарабін із метотрексатом та дексаметазоном) інтратекально. У випадку резистентності або наявності змін у паренхімі → опромінення ЦНС (на основу черепа та спинний мозок).

7. Хворі похилого віку: індивідуалізація терапії в залежності від загального функціонального стану та супутніх захворювань — лікування, як в групі хворих молодшого віку, програми зі зниженою токсичністю (з обмеженням доз цитостатиків), симптоматична і підтримуюча терапія; розгляньте доцільність алоТГСК з кондиціонуванням зниженої інтенсивності або аутоТГСК.

8. Тактика в разі неефективності терапії першої лінії або рецидиву: схеми з ЛЗ, що не мають перехресної резистентності з ЛЗ першої лінії, або лікування в рамках клінічних досліджень (напр., аналоги пуринів, моноклональні антитіла, лікування клітинами), при пізніх рецидивах (після 2 років) ефективним може виявитись повторення індукції першої лінії. При резистентному і рецидивуючому ГЛЛ Ph⁺ застосуйте інший, ніж призначений раніше, ІТК відповідно до результату аналізу мутації гену BCR-ABL1. В усіх випадках після досягнення ПР намагайтесь провести алоТГСК.

9. Допоміжне лікування: так як при ГМЛ → розд. 15.2; додатково: частіше спостерігається синдром розпаду пухлини, ускладнення кортикотерапії, токсичність аспарагінази (особливо порушення гемостазу), необхідність застосування Г-КСФ.

Прогноз. Більшість форм ГЛЛ Ph⁻ є чутливою до поліхіміотерапії, і відповідь залежить від доз ЛЗ. У зв'язку з цим прогноз значною мірою залежить від початкової маси пухлини і можливості відповідної ескалації доз ЛЗ, що, в свою чергу, обмежується функціональним станом та віком.

У дорослих ПР при ГЛЛ досягають в >70 % випадків, а при застосуванні інтенсивної терапії — >90 %. Відсоток загальної 5-річної виживаності: у дорослих віком <30 років — 54 %, 30–44 років — 35 %, 45–60 років — 24 %, >60 років — 13 %. Введення ІТК до лікування ГЛЛ Ph⁺ значною мірою збільшило відсоток ПР (>90 %), тривалість ПР і відсоток багаторічної виживаності (≈50 %) [11].

МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ

Мієлодиспластичні синдроми (MDS) - неопластичні захворювання системи кровотворення, що характеризуються цитопенією периферичної крові, дисплазією в ≥ 1 -му ряду кровотворення, неефективним гемопоезом та частою трансформацією в гострі мієлоїдні лейкози (ГМЛ → розд. 15.2). Етіологія, як правило, невідома. Ризик виникнення захворювання підвищується при контакті з хімічними сполуками (напр., бензол, толуол), важкими металами, під впливом тютюнового диму, іонізуючого випромінювання, цитостатиків та/або радіотерапії. МДС може розвиватися в ході апластичної анемії. Медіана віку, в якому діагностується захворювання, становить 65–75 років [6,11].

Клінічна картина та типовий перебіг. Симптоми захворювання — неспецифічні і пов'язані з наявністю: анемії, нейтропенії (важко виліковні бактеріальні та грибкові інфекції) та тромбоцитопенії (петехіальні крововиливи на шкірі та слизових оболонках, кровотечі). Дуже рідко: гепато- або спленомегалія. У ≈ 30 % хворих співіснують аутоімунні захворювання. Форми захворювання з нижчим ризиком (в т. ч. МДС з однолінійною дисплазією, МДС з мультилінійною дисплазією, МДС з кільцевими сидеробластами [МДС-КС]) початково можуть перебігати безсимптомно. У більшості хворих спостерігаються симптоми анемії; необхідне проведення частих трансфузій ЕМ, що призводить до перевантаження організму залізом. Причиною смерті можуть бути тяжкі інфекції або кровотечі. МДС з ізольованою делецією 5q та повільним перебігом розвивається головним чином в молодих жінок. При запущених формах клінічні прояви значно виражені, частіше та швидше (через декілька місяців) відбувається трансформація в ГМЛ з несприятливим прогнозом.

Діагностика

1. Загальний аналіз периферичної крові: у $\approx 1/2$ пацієнтів — панцитопенія, майже у всіх хворих — анемія (як правило, макроцитарна), ретикулоцитопенія, у більшості — лейкопенія з нейтропенією; відсоток бластів 0–19 %, порушення морфології нейтрофілів, тромбоцитопенія, значно рідше тромбоцитоз, в т. ч. при синдромі 5q–.

2. Аспіраційна біопсія і трепанобіопсія кісткового мозку: цитоз кісткового мозку в нормі або збільшений, у ≈ 10 % знижений цитоз (гіпопластичний МДС), ознаки порушення гемопоезу, що стосуються від одного до всіх ростків кровотворення, при деяких підтипах захворювання —

збільшений відсоток бластів; при трепанобіопсії додатково виявляється неправильне розміщення прекурсорних клітин, іноді фіброз; за допомогою цитохімічного дослідження при деяких підтипах захворювання виявляються відкладення заліза в еритробластах (патологічні сидеробласти). Дослідження імунофенотипу клітин кісткового мозку в проточному цитометрі (не є обов'язковим) використовується для ідентифікації аномальних фенотипів, які дозволяють диференціювати МДС із неклональними цитопеніями, а також можуть мати прогностичне значення.

3. Цитогенетичні дослідження: є суттєвими для діагностики МДС (в т. ч. виокремлення синдрому 5q-), оцінки прогнозу та вибору лікування. Клональні цитогенетичні аномалії присутні у 40–70 % хворих. Найчастіше спостерігається прогностично несприятлива моносомія 7 і del(7q).

4. Молекулярні дослідження: не рекомендують рутинно застосовувати, можуть бути придатними для діагностування МДС з нормальним каріотипом та визначення прогнозу.

5. Інші лабораторні дослідження: концентрація заліза і феритину в сироватці (підвищені), концентрація ендogenous еритропоєтину (<500 МО/л прогнозує відповідь на еритропоез-стимулюючі агенти [ЕСА]), дослідження для виявлення клону пароксизмальної нічної гемоглобінурії[6,9].

Діагностичні критерії

У 90–95 % пацієнтів діагноз можна встановити на підставі цитологічного та гістологічного дослідження кісткового мозку. Діагностичні критерії: включають 1-, 2- або 3-росткову периферичну цитопенію, неправильний гемопоез (ознаки дисплазії) в межах $\geq 10\%$ клітин ≥ 1 -го ростка, а також характеристичні цитогенетичні зміни. Для постановки діагнозу МДС необхідно підтвердити наявність ≥ 2 -ох вищевказаних критеріїв при виключенні інших захворювань, які можуть бути причиною цитопенії або дисплазії.

Диференційна діагностика. Анемії (передусім мегалобластична, апластична і сидеробластична), лейкопенія з нейтропенією, первинна імунна тромбоцитопенія, ГМЛ, первинний мієлофіброз, інфікування ВІЛ, токсини (у т. ч. хіміотерапія, алкоголь), клональний гемопоез з невизначеним потенціалом (СНІР).

У випадку цитопенії без виявлених ознак МДС або дисплазії без цитопенії діагностують відповідно ідіопатичну цитопенію, значення якої не встановлено (ICUS) або ідіопатичну дисплазію, значення якої не встановлено (IDUS), які можуть прогресувати до МДС, ГМЛ або мієлопроліферативного

новоутворення. Проводьте спостереження за хворим та повторіть дослідження кісткового мозку через 6 міс. При клональному гемопоезі з невизначеним потенціалом (СНІР) і клональній цитопенії невстановленого значення виступають придбані мутації, в т. ч. ті, що спостерігаються при МДС [21].

Лікування. Терапевтичні цілі: одужання, подовження виживаності або покращення якості життя, контроль симптомів, пов'язаних з цитопенією, та зниження відсотка хворих із прогресією до ГМЛ. Метод лікування залежить від загального функціонального стану та віку хворого, а також категорії ризику, відповідно до класифікації IPSS (відсоток бластів у кістковому мозку, каріотип, кількість цитопеній; групи ризику: високого, 1-го і 2-го середнього, низького) або новіших — WPSS і IPSS-R. Особи з безсимптомною цитопенією малого ступеня, віднесені до групи низького або 1-го середнього ризику без несприятливих цитогенетичних змін, та бластозом <5 % можуть залишатись без лікування.

Протипухлинна терапія

1. алоТГСК: єдиний метод, що дає можливість одужання; застосовують у хворих з груп 2-го середнього та високого ризику, а також у хворих з групи 1-го середнього ризику з підвищеним відсотком бластів або несприятливими цитогенетичними змінами; у хворих із протипоказаннями до аблативного кондиціонування застосовують кондиціонування зниженої інтенсивності (RIC). У хворих з відсотком бластів у кістковому мозку ≥ 10 % перед проведенням алоТГСК розгляньте доцільність застосуванням індукуючої ремісії хіміотерапії або азацитидину.

2. Інтенсивна індукуюча терапія: як при ГМЛ з можливими модифікаціями; застосовують у хворих віком до 65–70-ти років з групи високого ризику, але без несприятливих цитогенетичних змін, з ≥ 10 % мієлобластів в кістковому мозку, в задовільному функціональному стані та без суттєвих супутніх захворювань.

3. Гіпометилуючі ЛЗ (азацитидин): у хворих з груп 2-го середнього і високого ризику, які не пройшли відбір до алоТГСК, та можливо у симптоматичних хворих з груп низького та 1-го середнього ризику; лікування продовжуйте до моменту появи прогресії або розвитку токсичності.

4. Леналідомід: при синдромі 5q–.

5. Комбінована імуносупресивна терапія: антитимоцитарний глобулін (АТГ) і циклоспорин — розгляньте доцільність у хворих віком <60-ти р. з

відсотком бластів <5 %, нормальним каріотипом, наявністю HLA-DR15 і коротким періодом залежності від трансфузій ЕМ (<6-ти міс.) або з наявністю клону ПНГ, які не пройшли відбір до терапії ЕСА, або є резистентними до ЕСА.

Підтримуюча терапія

1. Анемія → трансфузії ЕМ, збідненої лейкоцитами (відповідно до показань), ЕСА (у хворих з групи низького або 1-го середнього ризику, із Нв <10 мкг/дл, з концентрацією ендogenous еритропоєтину <500 МО/л та/або з потребою в гемотрансфузії <2 Од. ЕМ/міс.; дозування; у разі відсутності відповіді або при МДС-КС розгляньте доцільність додаткового призначення Г-КСФ).

2. Нейтропенія → розгляньте доцільність Г-КСФ у хворих з МДС низького ризику з рецидивуючими інфекціями; тактика при фебрильній нейтропенії;

3. Геморагічний діатез внаслідок тромбоцитопенії → переливання ТМ, збідненої лейкоцитами.

4. ЛЗ, які хелатують залізо (дефероксамін або деферазірокс) → розгляньте доцільність у хворих з добрим прогнозом та перевантаженням залізом (концентрація феритину >1000 мкг/л, після трансфузії \geq 20–25 Од. ЕМ).

Прогноз. Прогноз залежить від категорії ризику. Медіана виживаності складає від \approx 6-ти років у разі низького ризику до \approx 5-ти міс. у разі високого ризику. Після алоТГСК відсоток 5-річної виживаності без ознак хвороби становить 40–50 %. Азацитидин в групах 2-го середнього і високого ризику збільшує виживаність на 9–12 міс. [6,9].

ХРОНІЧНА МІЄЛОЇДНА ЛЕЙКЕМІЯ

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) - мієлопроліферативне новоутворення, в основі якого лежить клональна проліферація пухлинно зміненої поліпотентної стовбурової клітини кісткового мозку. Єдиним дослідженим етіологічним фактором є вплив іонізуючого випромінювання. У результаті взаємної транслокації довгих плечей 9-ої та 22-ої хромосом виникає філадельфійська хромосома (Ph) → відбувається злиття генів BCR і ABL1 та утворення химерного гену BCR-ABL1. Продукт його діяльності, білок bcr-abl, проявляє постійну тирозинкіназну активність, що призводить до підвищення проліферації клону стовбурових клітин кісткового мозку, загальмування апоптозу та порушення адгезії лейкозних клітин до стромы

кісткового мозку.

Клінічна картина. Симптоми: пов'язані зі значним лейкоцитозом (>200 000–300 000/мкл у 10 % хворих — втрата маси тіла, прояви лейкостазу (порушення кровотоку в мікроциркуляторному руслі — порушення свідомості, зору, біль голови, прояви гіпоксемії, пріапізм), спленомегалія (може спричиняти біль в лівому підребер'ї, відчуття важкості в черевній порожнині) та гепатомегалія.

У ≈50 % хворих ХМЛ діагностується випадково під час дослідження морфології крові. Хронічна фаза (ХФ) захворювання прогресує безпосередньо до бластної кризи (БК, 2-фазний перебіг) або частіше — поступово, проходячи фазу акселерації (ФА, 3-фазний перебіг). БК схожа на гострий лейкоз (в 70–80 % мієлобластний, в 20–30 % — лімфобластний); в решті випадків трансформація може протікати як мієлофіброз. ФА та БК характеризуються нагромадженням цитогенетичних аберацій, резистентністю до лікування та несприятливим прогнозом [11].

Діагностика

1. Загальний аналіз периферичної крові: лейкоцитоз (в середньому на момент встановлення діагнозу — 100 000/мкл), в мазку зсув лейкоцитарної формули вліво (навіть до бластів, включає промієлоцити, мієлоцити, метамієлоцити), базofilія, рідше — еритробласти; тромбоцитоз (в 1/3 випадків); рівень гемоглобіну на момент встановлення діагнозу, як правило, в межах норми.

2. Аспіраційна біопсія і трепанобіопсія кісткового мозку: кістковий мозок у більшості випадків гіперклітинний, зі збільшеним відсотком клітин-попередників нейтрофілопоезу (картина подібна до периферичної крові) та мегакаріопоезу, еритроцитарний паросток — пригнічений, можливий підвищений відсоток бластів.

3. Цитогенетичне дослідження кісткового мозку (Ph-хромосома) та молекулярне дослідження крові (ген BCR-ABL1: якісне дослідження [ПЛР у реальному часі] для постановки діагнозу, кількісне дослідження [кількісна ПЛР у реальному часі] з метою моніторингу відповіді на лікування, дослідження мутацій цього гену, відповідальних за резистентність до лікування).

Діагностичні критерії

Виявлення Ph-хромосоми за допомогою цитогенетичного дослідження, або гену BCR/ABL1 за допомогою молекулярного дослідження.

1. Критерії ФА за ВООЗ (наявність ≥ 1 -го):

- 1) персистуючий або наростаючий лейкоцитоз $>10\ 000$ /мкл, резистентний до терапії;
- 2) персистуюча або наростаюча спленомегалія, резистентна до терапії;
- 3) персистуючий тромбоцитоз >1 млн/мкл, резистентний до терапії;
- 4) персистуюча тромбоцитопенія $<100\ 000$ /мкл (не пов'язана з лікуванням);
- 5) базофілія $\geq 20\ %$;
- 6) відсоток бластів у периферичній крові або кістковому мозку $10\text{--}19\%$;
- 7) додаткові цитогенетичні зміни в клітинах Ph⁺ на момент постановки діагнозу (трисомія 8, трисомія Ph, ізохромосома 17q, трисомія 19, комплексний каріотип, аномалії 3q26.2)
- 8) додаткова клональна хромосомна аберація в клітинах Ph⁺ під час лікування.

2. Критерії БК за ВООЗ (наявність ≥ 1 -го): бласти у периферичній крові або кістковому мозку $\geq 20\ %$; екстрamedулярні лейкозні інфільтрати (поза селезінкою) [12].

Диференційна діагностика

1. Стани, що супроводжуються зростанням кількості нейтрофілів:

- 1) інші мієлопроліферативні та мієлодиспластично-мієлопроліферативні новоутворення;
- 2) лейкемоїдна реакція — інфекції (лейкоцитоз до $100\ 000$ /мкл), особливо, при бактеріальній пневмонії, менінгіті, дифтерії, туберкульозі, грибкових інфекціях;
- 3) інші новоутворення, які продукують фактори росту гранулоцитів — дрібноклітинний рак легень, рак яєчника, меланома, лімфома Ходжкіна;
- 4) інші (лейкоцитоз до $30\ 000\text{--}40\ 000$ /мкл) — некроз тканин, інфаркт міокарду, міозит, гостра кровотеча, лікування кортикостероїдами, Г-КСФ або ГМ-КСФ.

2. Стани, що супроводжуються тромбоцитозом.

Лікування

1. Інгібітори тирозинкінази (ІТК) тривало:

- 1) іматиніб $400\ \text{мг}\ 1 \times$ на день п/о;
- 2) дазатиніб $100\ \text{мг}\ 1 \times$ на день п/о — ефективний у всіх випадках резистентності до іматинібу, спричинених мутаціями гену BCR-ABL1, за винятком мутації T315I/A, F317L і V299L;
- 3) нілотиніб $300\ \text{мг}$ ($400\ \text{мг}$ при терапії другої лінії) $2 \times$ на день п/о — ефективний у всіх випадках резистентності до іматинібу, спричинених

мутаціями гену BCR-ABL, за винятком мутації T315I, Y253H/F, E255V/K і F359V;

4) бозутиніб 500 мг 1 × на день п/о;

5) понатиніб 45 мг 1 × на день п/о.

Для лікування першої лінії використовують іматиніб, нілотиніб або дазатиніб. У випадку резистентності до іматинібу або непереносимості цього ЛЗ можна застосувати дазатиніб, нілотиніб або бозутиніб. У випадку резистентності до нілотинібу або дазатинібу, або їх непереносимості, якщо лікування іматинібом не є показаним, а також у хворих із мутацією T315I гену BCR-ABL1 застосовують понатиніб. Основою для прийняття рішення щодо вибору ЛЗ має бути: доступність, профіль токсичності, група ризику за прогностичними шкалами, а також супутні захворювання і потенційна взаємодія з іншими ЛЗ, які хворий приймає. Також під час вибору терапії у разі неефективності попереднього лікування необхідно провести дослідження мутації гену BCR-ABL1. Критерії оптимальної відповіді на терапію першої лінії (або другої лінії у разі непереносимості терапії першої лінії):

1) велика цитогенетична відповідь (відсоток клітин Ph⁺ при цитогенетичному дослідженні ≤ 35 %; ВЦВ) і/або рівень транскрипту BCR/ABL1 при дослідженні кількісною ПЛР у реальному часі ≤ 10 %, яких досягнуто через 3 міс.;

2) повна цитогенетична відповідь (відсутність Ph⁺ клітин при цитогенетичному дослідженні; ПЦВ) і/або BCR/ABL1 < 1 % до 6 міс. від встановлення діагнозу;

3) велика молекулярна відповідь (BCR/ABL1 $\leq 0,1$ %; ВМВ) до 12 міс. від встановлення діагнозу і будь-коли пізніше.

У хворих під час хронічної фази, у яких в результаті застосування терапії першої лінії досягнуто т. зв. глибокої молекулярної відповіді (кількість транскрипту BCR-ABL1 $\leq 0,01$ %) тривалістю ≥ 2 років, можна розглянути (лише у межах клінічних випробувань) припинення лікування ІТК [6,9].

2. алоТГСК: можна розглянути доцільність у хворих, які пройшли відбір до цієї процедури в ХФ з мутацією T315I (при відсутності доступу до понатинібу), або якщо лікування ≥ 2 ІТК виявилось неефективним і/або спостерігалась їх непереносимість. Проведення HLA-типуювання пацієнта та його сибсів рекомендують також у тому випадку, якщо початково виявлялись попереджувальні критерії або при ХФ терапія першої лінії будь-яким ІТК виявилась неефективною.

3. Інтерферон- α застосовується у вагітних жінок (монотерапія), у хворих, які не є кандидатами на алоТГСК, після неефективності лікування ІТК (у комбінації, напр. з цитарабіном).

4. Гідроксисечовина застосовується короткотривало з метою циторедукції перед підтвердженням діагнозу, або в якості паліативної терапії в окремих хворих.

5. Лікування ФА та БК: застосовуються ІТК у дозі вищій, ніж стандартна. У випадку прогресування під час лікування змініть ІТК на інший. З метою досягнення ремісії часто необхідно застосувати одночасну хіміотерапію, як при гострому лейкозі. У кожного хворого, найкраще після досягнення ХФ, намагайтесь провести алоТГСК. Виняток становлять хворі, у яких вперше діагностовано ФА (які не отримували раніше ІТК), та котрі після застосування лікування ІТК досягли оптимальної відповіді.

Моніторинг. Моніторинг ефективності терапії: загальний аналіз крові (кожні 2 тиж. включно до досягнення повної гематологічної ремісії [ПГР: кількість лейкоцитів $<10\,000$ /мкл, тромбоцити $<450\,000$ /мкл, нейтрофілопоз без омолодження, базофіли в мазку крові $<5\%$, при об'єктивному обстеженні селезінка не збільшена], у подальшому кожних 2–3 міс.), цитогенетичне дослідження (після 3-ох, 6-ти і 12-ти міс. від початку терапії до часу досягнення ПЦВ, можна їх не проводити у випадку оптимальної молекулярної відповіді), кількісна ПЛР у реальному часі (кожних 3 міс.).

Моніторинг небажаних ефектів ІТК: періодично проводьте контроль функції печінки та нирок, а також концентрації електролітів у сироватці і маси тіла, а у випадку нілотинібу додатково активності амілази та ліпази в сироватці та ЕКГ. У разі нейтропенії (<1000 /мкл) або тромбоцитопенії ($<50\,000$ /мкл) відмініть ЛЗ до часу, коли кількість нейтрофілів становитиме >1500 /мкл, а кількість тромбоцитів $>75\,000$ /мкл; якщо ситуація повториться \rightarrow знизьте дозу після підвищення їх кількості. При нейтропенії, що спричинена ІКТ, можна застосувати Г-КСФ. Інші часті небажані ефекти: плевральний випіт (дазатиніб), гіперглікемія та гіперхолестеринемія (нілотиніб), тромбоемболічні події (понатиніб) [6,9].

Прогноз. Відповідь на терапію ІТК є найістотнішим прогностичним фактором. Серед хворих, які отримують лікування іматинібом, після 7-ми років лікування відсоток виживаності без прогресування захворювання і без розвитку ФА або БК становить, відповідно, 81 % та 94 %. Відсоток 3-річної виживаності хворих після проведення алоТГСК (від спорідненого донора) становить $\approx 80\%$.

ХРОНІЧНИЙ МІЄЛОМОНОЦИТАРНИЙ ЛЕЙКОЗ (ХММЛ)

Хронічний мієломонocитарний лейкоз (ХММЛ) - мієлодиспластично-мієлопроліферативне новоутворення, що характеризується хронічним моноцитозом у периферичній крові, відсутністю Ph-хромосоми та гену BCR-ABL1 і бластозом кісткового мозку $\leq 20\%$ [16].

Клінічна картина

1. Загальні симптоми: загальна слабкість (анемія), втрата маси тіла (втрата апетиту), субфебрильні стани та лихоманка, а також нічна пітливість.
2. Симптоми, спричинені цитопенією: анемія \rightarrow слабкість, швидка втомлюваність, тахікардія, блідість шкіри; нейтропенія \rightarrow підвищена схильність до інфекцій; тромбоцитопенія \rightarrow геморагічний діатез.
3. Симптоми, спричинені екстремедулярними лейкозними інфільтратами: збільшення печінки, селезінки та лімфовузлів, шкірні прояви, випіт в плевральній та черевній порожнинах і порожнині перикарду при великій кількості моноцитів в крові.
4. Типовий перебіг: залежить від відсотка бластів і підтипу.

Діагностика

1. Загальний аналіз периферичної крові: моноцитоз $>1000/\text{мкл}$, кількість лейкоцитів у $\approx 50\%$ хворих в нормі або дещо знижена (нейтропенія), у решти — дещо збільшена (нейтрофілія), іноді диспластичні зміни, незначна базофілія та еозинофілія; нормоцитарна (рідко макроцитарна) анемія, часто помірна тромбоцитопенія, можуть виявлятися аномальні гігантські тромбоцити;.
2. Аспіраційна біопсія і трепанобіопсія кісткового мозку: аспіраційна біопсія — у 75% випадків кістковий мозок гіперклітинний, найчастіше домінує паросток нейтрофільного гранулопоезу або еритроїдний паросток, наявна проліферація моноцитів, у $>50\%$ хворих — диспластичні зміни, у $>80\%$ — мегакаріюцити з патологічною сегментацією ядра; трепанобіопсія додатково виявляє мієлофіброз у $\approx 30\%$ хворих.
3. Цитогенетичні та молекулярні дослідження: клональні неспецифічні цитогенетичні порушення у $20\text{--}30\%$ хворих. В $>90\%$ випадків ідентифіковано часті мутації генів (напр. JAK2). Негативний результат BCR-ABL1, виключення перегрупування PDGFRA і PDGFRB.
4. Візуалізаційні дослідження: УЗД черевної порожнини — збільшення селезінки, печінки або лімфатичних вузлів, а також наявність рідини в черевній порожнині. РГ грудної клітки — виявляє рідину в плевральних порожнинах. Ехокардіографія — виявляє рідину в порожнині перикарду.

Діагностичні критерії

1. Критерії ВООЗ 2016:

- 1) персистуючий моноцитоз в периферичній крові $>1000/\text{мкл}$ з відсотком моноцитів $\geq 10\%$ лейкоцитів у периферичній крові;
- 2) невідповідність критеріям діагнозу ХМЛ, ПМФ, СП і ЕТ, при яких рідко може спостерігатись моноцитоз;
- 3) відсутність перегрупування PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 і гену РСМ1-JAK2;
- 4) бластоз периферичної крові та кісткового мозку $<20\%$ (мієлобласти, монобласти, промоноцити);
- 5) дисплазія ≥ 1 -го паростка гемопоезу; у випадку мінімальної дисплазії або її відсутності необхідна наявність додаткового критерію:
 - а) наявність набутих клональних цитогенетичних або молекулярних аномалій в клітинах кісткового мозку, або
 - б) моноцитоз, що зберігається ≥ 3 міс., та виключення інших причин моноцитозу.

2. Підтипи ХММЛ: мієлодиспластичний (МД-ХММЛ) — кількість лейкоцитів $\leq 13\,000/\text{мкл}$, мієлопроліферативний (МП-ХММЛ) — кількість лейкоцитів $>13\,000/\text{мкл}$ [6,9].

Диференційна діагностика. Інші потенційні причини моноцитозу:

- 1) інфекції — бактеріальні (туберкульоз, сифіліс, ендокардит), вірусні (цитомегалія, вітряна віспа, оперізуючий герпес, звичайний герпес), паразитози (малярія), грибкові;
- 2) захворювання ШКТ — неспецифічні ентероколіти, алкогольне захворювання печінки;
- 3) системні захворювання сполучної тканини — напр., РА, СЧВ, системні васкуліти, поліміозит;
- 4) гранулематозні захворювання — напр., саркоїдоз;
- 5) захворювання системи кровотворення — гострий моноцитарний та мієломоноцитарний лейкоз, мієлопроліферативні новоутворення (МПН), мієлоїдні новоутворення із перегрупуванням PDGFRB, неходжкінські лімфоми, хронічний лімфоцитарний лейкоз, лімфома Ходжкіна, множинна мієлома, макроглобулінемія Вальденштрема, гемолітична анемія, гістіоцитоз із клітин Лангерганса, первинна імунологічна тромбоцитопенія.
- 6) інші: терапія кортикостероїдами, стан після спленектомії, отруєння тетрахлоретаном, фаза реконвалесценції після гострої інфекції, регенерація кісткового мозку після хіміотерапії або променевої терапії, застосування Г-

КСФ або ГМ-КСФ, вагітність.

Лікування, за винятком алоТГСК, має паліативний характер, і спрямоване на покращення якості життя. Протипухлинна терапія показана у випадку появи симптомів або прогресування захворювання.

Протипухлинна терапія

1. алоТГСК: єдиний метод, який дає шанси на одужання, розгляньте доцільність його застосування у молодих хворих за наявності НЛА-сумісного донора; результати подібні до результатів лікування МДС.

2. Циторедукційна терапія: найчастіше гідроксисечовина, передусім при МП-ХММЛ.

3. Гіпометилуючі ЛЗ: азацитидин при МД-ХММЛ із бластозом кісткового мозку $\geq 10\%$.

Підтримуюча терапія: як при МДС.

Прогноз. Хіміотерапія і лікування гіпометилуючими ЛЗ рідко дозволяє досягнути повної ремісії. Медіана тривалості життя є довшою при МД-ХММЛ (16–31 міс.), ніж при МП-ХММЛ (11–17 міс.) [11].

ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЦИТАРНИЙ ЛЕЙКОЗ

Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) - неопластичне захворювання морфологічно зрілих лімфоцитів В, що виявляються в крові, кістковому мозку, лімфоїдній тканині та інших органах. Етіологія невідома. Це найчастіша форма лейкозу у дорослих в Європі та Північній Америці. Медіана віку дебюту захворювання складає 72 роки; може мати сімейний характер [6,9].

Клінічна картина. У більш, ніж половини хворих на момент постановки діагнозу клінічна симптоматика відсутня (виявляють лише лімфоцитоз при рутинному дослідженні морфології крові).

1. Суб'єктивні прояви: неспецифічні симптоми (загальні, перші 3 — це т. зв. В-симптоми, у 5–10 % хворих) — втрата маси тіла на $\geq 10\%$ за останні 6 міс., лихоманка ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$), що зберігається ≥ 2 тиж. (без супутньої інфекції), підвищена пітливість, особливо вночі, без супутніх інфекцій тривалістю >2 тиж., значна загальна слабкість (≥ 2 за функціональною шкалою ECOG), підвищена втомлюваність, відчуття важкості в черевній порожнині та біль живота (симптоми, пов'язані зі спленомегалією).

2. Об'єктивні симптоми: збільшення лімфатичних вузлів (у 50–90 %), селезінки (у 25–55 %), печінки (у 15–25 %), інших лімфоїдних органів (кільця Вальдеєра, мигдаликів); ураження позалімфатичних органів (найчастіше

шкіри, у <5 %).

3. Ускладнення: інфекції та аутоімунні цитопенії, особливо аутоімунна гемолітична анемія та імунна тромбоцитопенія.

4. Лімфома з малих лімфоцитів (ЛМЛ) — це нелейкозна форма ХЛЛ (ідентична за морфологічними та імунофенотиповими характеристиками), яка рідше спостерігається і характеризується збільшенням лімфатичних вузлів і/або селезінки, з лімфоцитозом периферичної крові <5000/мкл, без цитопеній, спричинених інфільтрацією кісткового мозку.

5. Типовий перебіг: дуже варіабельний. У більшості випадків після фази легкого перебігу захворювання закінчується фазою тяжких ускладнень і призводить до смерті (через 5–10 років). У <30 % хворих легкий перебіг, з виживаністю до 10–20 років, летальні випадки зазвичай пов'язані із прогресією ХЛЛ або інфекцією. Також захворювання може із самого початку мати агресивний перебіг і протягом 2–3 років призвести до смерті. В 1–10 % випадків відбувається трансформація в більш агресивну лімфому (синдром Ріхтера). Підозрюйте трансформацію у випадку швидкого прогресування асиметричної лімфаденопатії, інфільтрації нетипових екстранодальних органів, появи загальних симптомів або раптового та високого підвищення активності ЛДГ у сироватці крові чи гіперкальціємії [6,12].

Діагностика

1. Загальний аналіз периферичної крові: лімфоцитоз (>5000/мкл, в середньому \approx 30 000/мкл), з перевагою малих, морфологічно зрілих лімфоцитів та з характерними ядрами ушкоджених лімфоцитів — т. зв. тині Боткіна-Гумпрехта, анемія та тромбоцитопенія (в запущених формах внаслідок витіснення нормального гемопоєзу лейкемічним клоном; на кожній стадії — внаслідок аутоімунних механізмів).

2. Аспіраційна біопсія і трепанобіопсія кісткового мозку: нормо- або гіперклітинний кістковий мозок, підвищений відсоток лімфоцитів (зазвичай >30 % лімфоцитів).

3. Імунофенотипування крові або кісткового мозку: характерна співекспресія В-клітинних антигенів (CD19, CD22), CD23, а також Т-клітинного антигену CD5.

4. Цитогенетичні і молекулярні дослідження: не існує єдиної характерної для ХЛЛ цитогенетичної аберації, перед кожною наступною терапевтичною лінією рекомендують проводити FISH-дослідження циркулюючих лімфоцитів для виявлення найчастіших прогностично значущих аномалій: del(13q), трисомія 12, del(11q), del(17p). Наявність

del(17p) і/або мутації гену TP53 свідчить про несприятливий прогноз і резистентність до стандартної імунохіміотерапії.

5. Інші лабораторні дослідження: позитивна пряма проба Кумбса (у 35 %), гіпогаммаглобулінемія (у ≈ 8 %).

Діагностичні критерії

1) лімфоцитоз периферичної крові ≥ 5000 /мкл з домінуючою популяцією морфологічно зрілих, малих лімфоцитів;

2) підтвердження клональності циркулюючих В-лімфоцитів, що мають характерний імунофенотип за даними проточної цитометрії периферичної крові.

Діагноз ЛМЛ встановлюють на основі гістологічного дослідження лімфатичних вузлів [6,9].

Диференційна діагностика. Моноклональний В-клітинний лімфоцитоз (наявність у периферичній крові клону В-клітин, кількість яких становить < 5000 /мкл, без клінічних проявів, можлива прогресія в ХЛЛ), інші лімфоми з малих В-клітин, інші причини лімфоцитозу.

Лікування

Протипухлинна терапія

Показання до призначення лікування:

1) загальні симптоми (в т. ч. так звані В-симптоми);
2) анемія або тромбоцитопенія, обумовлені інфільтрацією кісткового мозку, гемолітична анемія або тромбоцитопенія, спричинені аутоімунними механізмами — резистентні до ГК та іншої стандартної терапії;

3) значна (> 10 см) або прогресуюча лімфаденопатія, чи значна (> 6 см нижче реберної дуги) або прогресуюча або симптоматична спленомегалія;

4) дуже високий (як правило $> 500\,000$ /мкл) з проявами лейкостазу, або швидко наростаючий лімфоцитоз (> 50 % впродовж 2-х міс.), з часом подвоєння кількості лімфоцитів < 6 міс. (при початковому лімфоцитозі $> 30\,000$ /мкл);

5) III або IV клінічна стадія за Rai, стадія A з ознаками прогресування хвороби, або B чи C за Binet. У хворих, які не потребують лікування, рекомендується проводити контрольні огляди (об'єктивне обстеження, морфологія периферичної крові) кожні 3–12 міс.

Рішення щодо вибору способу лікування залежить від віку хворого та його загального функціонального стану, супутніх захворювань, наявності del(17p) або мутації гену TP53, попереднього лікування, доступності ЛЗ та побажання пацієнта.

2. Лікування першої лінії: аналоги пуринів (флударабін, кладрибін, пентостатин) у монотерапії чи в схемах комбінованої терапії (у хворих молодого або старшого віку без суттєвої супутньої патології рекомендований цикл FCR [флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб] або CCR [кладрибін, циклофосфамід, ритуксимаб] кожні 28 днів), хлорамбуцил у комбінації з антитілом анти-CD20 (ритуксимаб, обінутумаб, офатумумаб) або при необхідності у монотерапії рекомендується для хворих старшого віку з супутніми захворюваннями, бендамустин у поєднанні із ритуксимабом або при необхідності у монотерапії (у пацієнтів старшого віку без серйозних супутніх захворювань, які однак не пройшли відбору до FCR). У хворих із делецією 17p або мутацією TP53 — імунохіміотерапія як вище, а у випадку, якщо її не можна застосувати → ібрутиніб (інгібітор тирозинкінази Брутона).

3. Лікування у разі рецидиву або неефективності лікування першої лінії:

1) рецидив або прогресія через 12–24 міс. від закінчення монотерапії або 24–36 міс. після завершення імунохіміотерапії → повторіть лікування першої лінії;

2) рецидив або прогресія через коротший період → виберіть іншу, ніж попередньо, тактику лікування: аналоги пуринів у комбінації з циклофосфамідом і ритуксимабом (також FCR у знижених дозах), бендамустин у монотерапії або в комбінації з ритуксимабом (BR) або офатумумабом, алемтузумаб у монотерапії або в комбінації з аналогом пуринів або ритуксимабом, високі дози метилпреднізолону у монотерапії або в комбінації з ритуксимабом (у хворих з резистентністю до аналогів пуринів), інгібітори тирозинкіназ (ібрутиніб або іделалізіб у комбінації з ритуксимабом), монотерапія антитілом анти-CD20, венетоклакс (у хворих із резистентністю до інгібіторів тирозинкіназ або їх непереносимістю).

4. Резистентність до аналогів пуринів або наявність делеції 17p чи мутації TP53: розгляньте доцільність призначення алоТГСК [6,12].

Підтримуюча терапія

1. Профілактика інфекцій: щеплення проти грипу, пневмококів і *Haemophilus influenzae* типу В; ацикловір та котримоксазол у хворих, лікованих аналогами пуринів, іделалізібом або алемтузумабом; у хворих із гіпогаммаглобулінемією (<500 мг/дл) з рецидивуючими інфекціями дихальної системи, які вимагають призначення внутрішньовенної антибіотикотерапії та/або госпіталізації, розгляньте доцільність застосування ВВІГ або підшкірного імуноглобуліну.

2. Лікування аутоімунних цитопеній: ГК; лікування другої лінії — спленектомія, ВВІГ, імуносупресивні ЛЗ, ритуксимаб.

3. Профілактика синдрому розпаду пухлини.

Моніторинг. ХЛЛ є невиліковним захворюванням, тому після встановлення діагнозу необхідно періодично обстежувати хворих, щоб виявити його прогресування та встановити показання до лікування. У хворих, які не вимагають лікування, рекомендовано проводити контрольні огляди кожні 3–12 міс. (суб'єктивне обстеження, загальний аналіз периферичної крові). Проведення цитологічної та/або гістологічної оцінки кісткового мозку є показаним лише у хворих з невідомою причиною цитопенії. Біопсія лімфатичних вузлів виконується у хворих з підозрою на трансформацію у синдром Ріхтера. Періодичні візуалізаційні дослідження не є доцільними у більшості хворих, однак у разі підозри на синдром Ріхтера або вторинне новоутворення рекомендується їх проведення (КТ, ПЕТ).

Прогноз. Після лікування хлорамбуцилом до 50 % пацієнтів досягають 10-річну виживаність. Комбінація аналогів пуринів з циклофосфамідом та ритуксимабом дозволяє досягнути найбільшої кількості повних ремісій та найдовшої виживаності без прогресування та необхідності проводити лікування. Найчастішою причиною смерті є інфекції. Ризик розвитку інших злоякісних новоутворень (солідних пухлин або проліферативних захворювань кровотворної системи) є в 2–7 разів вищий, ніж у загальній популяції [6,9].

НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ

Неходжкінські лімфоми (НХЛ) - група неопластичних захворювань, які характеризуються клональною проліферацією лімфоїдних клітин, що є відповідниками різних стадій диференціації нормальних В-лімфоцитів, рідше Т-лімфоцитів або природних кілерів (NK). Займають 6-те місце за частотою виникнення новоутворень у дорослих осіб. Етіологія більшості НХЛ невідома. Фактори, при яких доказано наявність причинно-наслідкового зв'язку із захворюванням, включають: зовнішнє середовище (експозиція до дії хімічних речовин, гербіцидів та пестицидів, бензолу, іонізуючого випромінювання), вірусні інфекції (віруси HTLV-1, ВЕБ, ВІЛ, HHV-8, HCV), бактеріальні інфекції (*H. pylori*), аутоімунні захворювання, імунодефіцитні стани (в т. ч. імуносупресивна терапія після органної трансплантації або ТГСК), хіміотерапія в анамнезі (особливо в комбінації з променевою терапією) [6,9].

Гістологічна класифікація за ВООЗ включає >60 підтипів:

1) В- або Т-клітинний лімфобластний лейкоз/лімфома (В-/Т-ALL/LBL);

2) новоутворення зі зрілих В-клітин:

а) лімфоми з малих В-клітин: хронічний лімфоцитарний лейкоз/лімфома з малих лімфоцитів (CLL/SLL→розд. 15.12), волосистоклітинний лейкоз (ВКЛ), лімфоми з клітин маргінальної зони (ЛКМЗ), фолікулярна лімфома (ФЛ), лімфоплазмоцитарна лімфома/макроглобулінемія Вальденстрема (LPL/WM), лімфома з клітин мантійної зони (МКЛ);

б) лімфоми з великих та середніх В-клітин: В-великоклітинна дифузна лімфома (DLBCL) та її варіанти, В-клітинні лімфоми з високим ступенем злоякісності (HGBL), лімфома Беркітта (ЛБ);

3) новоутворення зі зрілих Т- та НК-клітин: периферична Т-клітинна лімфома без додаткових характеристик (PTCL), лейкоз із великих гранулярних лімфоцитів (LGL), грибовидний мікоз (ГМ) та ін.

Клінічна картина

1. Загальні симптоми → лихоманка без очевидної причини, нічна пітливість або втрата маси тіла.

2. Лімфаденопатія: вузли, як правило, неболючі, шкіра над ними незмінена, діаметром зазвичай >2 см, з тенденцією до утворення пакетів; збільшуються, як правило, повільно; можуть періодично зменшуватись; велика маса збільшених лімфовузлів може стати причиною синдрому верхньої порожнистої вени та накопичення рідини в плевральних порожнинах, асцити та набряку нижніх кінцівок. Швидке збільшення лімфовузлів дозволяє запідозрити НХЛ з агресивним перебігом (напр. лімфому Беркітта).

3. Симптоми наявності екстранодальної пухлини: напр., біль живота внаслідок наростаючої сплено- або гепатомегалії; жовтяниця внаслідок інфільтрації печінки; при лімфомах, що розвиваються в ШКТ — кровотечі, симптоми непрохідності, синдром мальабсорбції; симптоми, пов'язані з інфільтрацією інших органів (у т. ч. шкіри, ЦНС).

4. Симптоми інфільтрації кісткового мозку: лейкоцитоз, рідше лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія. Анемія може також виявитись анемією хронічних захворювань, аутоімунною гемолітичною або спричиненою кровотечею із ШКТ; цитопенії можуть виникати з гіперспленізму [11].

5. Клінічні стадії захворювання

**Оцінка клінічної запушеності первинно нодальних лімфом
(Lugano 2014) — модифікована класифікація Ann Arbor**

Стадія	Характеристика
I	один лімфовузол або одна група прилеглих лімфовузлів, або єдине екстранодальне вогнище без ураження лімфатичних вузлів
IIa	≥2-х груп лімфовузлів по одну сторону діафрагми, або стадія I чи II для нодальних уражень з обмеженим поширенням патологічного процесу <i>per continuitatem</i> на екстранодальний орган
III	лімфовузли по обидві сторони діафрагми або лімфовузли вище діафрагми з одночасним ураженням селезінки
IV	ураження екстранодального органа іншим, ніж <i>per continuitatem</i> , шляхом із ураженням лімфовузлів
<p>Мигдалики, кільце Вальдесера-Пирогова та селезінку вважаються лімфоїдною тканиною.</p> <p>Додатково при лімфомі Ходжкіна: А — відсутність загальних симптомів; В — наявність загальних симптомів: гарячка (>38 °С) без видимої причини, нічна пітливість або втрата >10 % м. т. за останні 6 міс.;</p> <p>а II масивна стадія — стадія II, як вказано вище, та масивне нодальне ураження (<i>bulky</i>), тобто єдине нодальне ураження розміром ≥10 см, або яке займає >1/3 поперечного розміру грудної клітки, оцінюване за допомогою КТ на кожному рівні грудного відділу хребта</p> <p>на підставі: J. Clin. Oncol., 2014; 32: 3059–3067</p>	

6. Типовий перебіг: з урахуванням клінічних потреб та вибору лікування виділяють наступні форми лімфом:

1) із в'ялим протіканням (індолентні) — більшість лімфом із малих В-клітин (ФЛ, CLL/SLL, LPL/MW, ЛКМЗ) та лише деякі Т-клітинні лімфоми (ГМ, LGL). Виникають найчастіше у старших осіб, як правило, від початку захворювання протікають з генералізованою лімфаденопатією, інфільтрацією кісткового мозку та часто з ураженням печінки і селезінки; загальні симптоми виникають рідко. Індолентні лімфоми можуть трансформуватися в агресивні форми. Без лікування виживаність становить від кількох до кільканадцяти років;

2) агресивні — В-клітинні лімфоми — DLBCL та МКЛ, більшість Т-клітинних лімфом. Без лікування виживаність становить від декількох до кільканадцяти місяців;

3) дуже агресивні — ALL/LBL, ЛБ. Без лікування виживаність становить від декількох до кільканадцяти тижнів.

Діагностика

1. Гістологічне та імуногістохімічне дослідження лімфовузла або ураженого органа (маркери пан-В: CD19, CD20, CD22, CD79a, маркери пан-Т: CD2, CD3, CD7).

2. Виявлення вузлових та позавузлових патологічних вогнищ: ПЕТ-КТ (у разі FDG-авідних НХЛ), КТ (з контрастуванням) грудної клітки, черевної порожнини і тазу (додатково у разі ФДГ-авідних НХЛ та в якості єдиного візуалізаційного дослідження при ФДГ-неавідних лімфомах [CLL/SLL, LPL/WM, ЛКМЗ]), аспіраційна біопсія та трепанобіопсія кісткового мозку (в усіх випадках, окрім DLBCL з ураженням кісткового мозку на картині ПЕТ-ТК); можуть бути необхідними ендоскопічні дослідження, аналіз спинно-мозкової рідини, МРТ голови та інші, в залежності від симптомів.

3. Лабораторні дослідження: загальний аналіз периферичної крові, біохімічні дослідження (включно з показниками функції нирок та печінки, активність ЛДГ, концентрація β 2-мікроглобуліну), електрофорез білків сироватки крові і концентрація імуноглобулінів (при індолентних НХЛ), пряма проба Кумбса, дослідження на наявність інфікування ВІЛ, HBV, HCV, ВЕБ та ЦМВ.

4. ЕКГ, ехокардіографія: у кожного хворого, у якого планується застосування антрациклінів.

5. Цитофлюориметричні дослідження: проводяться у сумнівних щодо діагнозу випадках.

6. Цитогенетичні та молекулярні дослідження: дозволяють оцінити клональність лімфоїдних клітин та виявити генетичні аномалії, характерні для даного підтипу лімфоми (напр., MYC і BCL2 або BCL6 при HGBL).

Діагностичні критерії

На підставі гістологічного та імуногістохімічного дослідження цілого лімфатичного вузла або фрагменту ураженого органа [6,9].

Диференційна діагностика. Інші причини загальних симптомів, лімфаденопатії, спленомегалії.

Вибір методу лікування залежить від гістологічного типу, клінічної стадії лімфоми та від наявності прогностичних чинників на початку захворювання, а також від функціонального стану хворого і наявності супутніх захворювань.

Лікування індолентних лімфом

1. У переважній більшості випадків індолентних лімфом неопластичний процес з самого початку є запущеним (III/IV стадія) і немає лікування, яке б давало шанси на одужання. Виняток становить обмежена локалізація неопластичного процесу (I/II стадія), при якій інколи спостерігається спонтанний регрес хвороби, або жвилікування можна досягнути за допомогою ерадикації етіологічного фактору з застосуванням антибіотикотерапії (напр., *Helicobacter pylori* при MALT шлунка), та/або хірургічного видалення первинного лімфомного вогнища (напр., спленектомія при ЛКМЗ селезінки) у разі потреби з ад'ювантною променевою терапією.

Показанням для призначення лікування може бути поява загальних симптомів захворювання, значне збільшення лімфатичних вузлів або внутрішніх органів (печінки чи селезінки), значима інфільтрація кісткового мозку та клінічно «злоякісна» локалізація лімфоми (напр., в області ЦНС, кільця Вальдеєра, ШКТ); у вказаних випадках призначають імунохіміотерапію (напр. R-CVP [ритуксимаб, циклофосфамід, вінкрисин, преднізон]). У решті випадків спостерігайте за хворим до моменту прогресування лімфоми.

2. Первинні лімфоми шкіри: місцеве опромінення УФВ, PUVA-фотохіміотерапія, хіміотерапія з додатковим проведенням фотоферезу, бексаротен [11].

Лікування агресивних лімфом

1. Лікування першої лінії: необхідно якнайшвидше розпочинати поліхіміотерапію (напр. СНОР) у комбінації з ритуксимабом (при В-клітинних НХЛ) та/або з ад'ювантним опроміненням місця первинної локалізації лімфоми; у пацієнтів з групи високого ризику розгляньте показання до аутоТГСК.

2. Лікування рецидивів або резистентних форм: застосовується альтернативна хіміотерапія, можливе опромінення залишкових вогнищ активної лімфомної тканини та аутоТГСК.

Лікування високоагресивних видів лімфом

1. ЛБ: інтенсивна імунохіміотерапія (напр. схема R-CODOX-M і R-IVAC). Перед початком лікування слід провести профілактику синдрому розпаду пухлини; також слід провести профілактику ураження ЦНС.

2. ALL/LBL.

Прогноз залежить від підвиду лімфоми. Індолентні лімфоми: часто

(>50 %) виникають ремісії, які проте короткотривалі (до декількох років), випадки одужання спорадичні. Агресивні лімфоми: повні ремісії у >60 % пролікованих хворих, одужання у 40–50 % [6,9].

ЛІМФОМА ХОДЖКІНА

Лімфома Ходжкіна (ЛХ) - клональна проліферація т. зв. клітин Березовського-Ріда-Штернберга та клітин Ходжкіна, які походять з лінії В-клітин і оточені реактивними клітинами, відбувається, в основному, у лімфатичних вузлах. Етіологія захворювання невідома; може мати сімейний характер. Піки захворюваності у віці 20–40 років та ≥ 50 -ти років.

Клінічна картина

1. Загальні симптоми: неспецифічні прояви (т. зв. категорія В; у ≈ 30 %), значна загальна слабкість, надмірна втомлюваність, може спостерігатись біль лімфовузлів після вживання алкоголю, свербіж шкіри.

Таблиця 2

Оцінка клінічної запушеності первинно нодальних лімфом (Lugano 2014) — модифікована класифікація Ann Arbor

Стадія	Характеристика
I	один лімфовузол або одна група прилеглих лімфовузлів, або єдине екстранодальне вогнище без ураження лімфатичних вузлів
IIa	≥ 2 -х груп лімфовузлів по одну сторону діафрагми, або стадія I чи II для нодальних уражень з обмеженим поширенням патологічного процесу <i>per continuatem</i> на екстранодальний орган
III	лімфовузли по обидві сторони діафрагми або лімфовузли вище діафрагми з одночасним ураженням селезінки
IV	ураження екстранодального органа іншим, ніж <i>per continuatem</i> , шляхом із ураженням лімфовузлів
<p>Мигдалики, кільце Вальдесера-Пирогова та селезінку вважаються лімфоїдною тканиною.</p> <p>Додатково при лімфомі Ходжкіна: А — відсутність загальних симптомів; В — наявність загальних симптомів: гарячка (>38 °С) без видимої причини, нічна пітливість або втрата >10 % м. т. за останні 6 міс.;</p> <p>а II масивна стадія — стадія II, як вказано вище, та масивне нодальне ураження (bulky), тобто єдине нодальне ураження розміром ≥ 10 см, або яке займає $>1/3$ поперечного розміру грудної клітки, оцінюване за допомогою КТ на кожному рівні грудного відділу хребта</p> <p>на підставі: J. Clin. Oncol., 2014; 32: 3059–3067</p>	

2. Лімфаденопатія: вузли неbolючі, найчастіше уражаються вузли над діафрагмою — шийні та медіастинальні (60–80 %), а також аксиллярні (20–40 %); рідше — нижче діафрагми (10 %) — пахвові та заочеревинні вузли; при ураженні шийних та надключичних вузлів зліва або з обох сторін — у 50 % випадків також уражаються вузли нижче діафрагми, тоді як при ураженні правих шийних лімфовузлів — лише в 7 % випадків [6,11].

3. Симптоми, пов'язані зі збільшенням лімфовузлів:

1) в середостінні — задишка, кашель, в запущених випадках — синдром верхньої порожнистої вени;

2) в заочеревинному просторі — дискомфорт у черевній порожнині, утруднення відтоку сечі, метеоризм, закрепи, непрохідність при запущеному захворюванні.

4. Позавузлові ураження: сплено- і гепатомегалія; поза межами лімфатичної системи — зміни в кістках (у 10–30 %), нирках, матці, яйниках, сечовому міхурі, шкірі, ЦНС, яечках. На відміну від НХЛ, рідко виникає ураження кільця Вальдесера, ШКТ, печінки та кісткового мозку.

5. Типовий перебіг захворювання: спочатку захворювання поширюється по продовженню на прилеглі ділянки, пізніше гематогенним шляхом до віддалених лімфоїдних структур та внутрішніх органів. Без лікування 5-річну виживаність досягає $\approx 5\%$ хворих.

6. Клінічні стадії захворювання: класифікація за Ann Arbor в модифікації Lugano (2014).

7. Гістологічна класифікація (BOOЗ 2008):

1) класична ЛХ — варіанти: нодулярного склерозу (NSCHL; 70–80 % випадків ЛХ), змішаної клітинності (MCSHL), лімфоцитарної деплеції (LCSHL), та збагачений лімфоцитами (LRCHL); більшість випадків діагностуються на ранніх стадіях хвороби з ураженням верхніх шийних лімфовузлів; як правило, загальні симптоми відсутні, процес поширюється на прилеглі групи лімфовузлів;

2) некласична ЛХ (нодулярна з переважанням лімфоцитів) — декілька відсотків хворих; уражаються периферичні лімфовузли (найчастіше в одній лімфатичній ділянці); перебіг зазвичай дуже повільний, впродовж багатьох років без клінічних ознак прогресування, рецидиви добре піддаються лікуванню.

Діагностика

1. Загальний аналіз периферичної крові: відхилення у 10–15 % хворих; можливі нейтрофілія, еозинофілія, лімфоцитопенія, тромбоцитопенія,

нормоцитарна анемія найчастіше у механізмі хронічних захворювань) або (рідше) аутоімунна гемолітична анемія.

2. Трепанобіопсія кісткового мозку: лімфомні клітини у $\approx 6\%$ хворих.

3. Гістологічне та імуногістохімічне дослідження лімфовузла (рекомендується забір цілого вузла) або іншої ураженої тканини.

4. Інші лабораторні дослідження: можливе підвищення активності ЛДГ або лужної фосфатази у сироватці, пришвидшена ШОЕ, гіпергамаглобулінемія, зниження рівня альбуміну, збільшення рівня $\beta 2$ -мікроглобуліну в сироватці крові.

5. Візуалізаційні дослідження: ПЕТ-КТ, КТ з контрастуванням (шиї, грудної клітки, черевної порожнини і малого тазу), РГ огранів грудної клітки.

6. Функціональні дослідження серця і легень перед початком лікування [12].

Діагностичні критерії

На підставі гістологічного та імуногістохімічного дослідження лімфатичного вузла або біоптату іншої ураженої тканини.

Диференційна діагностика. Інші причини збільшення лімфатичних вузлів.

Оцінка прогнозу

Несприятливі прогностичні фактори на I і II стадії: об'ємне утворення в середостінні (розміром $>1/3$ поперечного розміру грудної клітки), ШОЕ >50 мм (>30 мм при наявності симптомів категорії B), вік ≥ 50 -ти років, ≥ 3 -х уражених груп лімфатичних вузлів, ураження екстранодулярних органів.

Несприятливі прогностичні фактори на III і IV стадії: рівень альбуміну $<4,0$ г/дл, рівень Hb $<10,5$ г/дл, чоловіча стать, вік ≥ 45 -ти років, IV клінічна стадія, лейкоцитоз $\geq 15\ 000$ /мкл, лімфоцитопенія <600 /мкл або $<8\%$.

Лікування

Лікування класичної форми ЛХ

1. Лікування першої лінії: хіміотерапія (ABVD [доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин] або BEACOPPesc [блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, прокарбазин, преднізон), як правило, в комбінації з променевою терапією на залишкові зміни або первинно уражені ділянки.

2. Прогресія або рецидив: у більшості випадків хіміотерапія другої лінії, у подальшому високодозна хіміотерапія + аутоТГСК + можл. променева терапія. У хворих, які не пройшли відбору до аутоТГСК, а також з пізнім рецидивом (>12 -ти міс.) можна застосувати комбіновану терапію

(хіміотерапія + променева терапія). У хворих, які не пройшли відбору до інтенсивної хіміотерапії розгляньте доцільність паліативної хіміотерапії та/або променевої терапії, а після ≥ 2 -х ліній хіміотерапії — брентуксимаб ведотин. У разі прогресування після аутоТГСК: алоТГСК, лікування в рамках клінічних досліджень, брентуксимаб ведотин або паліативна терапія [6,9].

Лікування неklasичної форми ЛХ

1. Ступінь запусеності ІА або ІА без несприятливих прогностичних факторів (за винятком випадків із ураженням >2 -х груп лімфатичних вузлів або обширними патологічними змінами нижче діафрагми): хірургічне видалення патологічно змінених лімфовузлів і променева терапія.

2. Вищі ступені запусеності або рання стадія при співіснуванні несприятливих прогностичних факторів: хіміотерапія (ABVD, CHOP, CVP) можл. з додатковим застосуванням ритуксимабу і променевої терапії.

3. Рецидив: променева терапія (місцевий рецидив), комбінована хіміотерапія (запущений симптомний рецидив), спостереження (запущений безсимптомний рецидив).

Прогноз. При застосуванні сучасних стратегій лікування у 80–90 % хворих на ЛХ досягають стійкого одужання. У 10 % хворих на ранніх стадіях і 25–30 % на запущених стадіях захворювання виникає рецидив або резистентність до лікування. Багаторічна загальна виживаність у групі хворих після аутоТГСК становить ≈ 50 %.

АГРАНУЛОЦИТОЗ

Агранулоцитоз – найтяжчий ступінь лейкопенії (нейтропенії), який характеризується зменшенням кількості гранулоцитів у крові менше $0,55 \times 10^9/\text{л}$ або лейкоцитів менше $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Найчастіше виникає у хворих на апластичну анемію, гематоонкологічні хвороби, під час інтенсивного лікування цитостатиками ("цитостатична хвороба"), трансплантації стовбурових клітин та інших хвороб/станів, які супроводжуються пригніченням кровотворення [6,11].

Клінічна картина. Для нейтропенії характерні виразково-некротичні зміни слизових оболонок (стоматит, ангіна, некротична ентеропатія, парапроктит), сепсис, пневмонія, рідше – уроренальна інфекція.

Перебіг інфекції у хворих із нейтропенією має певні особливості:

- Немає інкубаційного періоду.
- Важко виявити “вхідні ворота” й первинне вогнище інфекції.
- Блискавичний перебіг (нерідко з розвитком інфекційно-токсичного

шоку).

➤ Схильність до розвитку абсцесів у внутрішніх органах (печінка, легені).

➤ Швидка генералізація (септицемія), особливо в разі несвоєчасного або неадекватного проведення профілактичних і лікувальних заходів.

➤ Невисока інформативність мікробіологічних досліджень. Найчастіше виявляються умовно-патогенні бактерії – грампозитивні (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*) і грамнегативні (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus vulgans*), хоча позитивні результати посівів виявляються тільки у 25% хворих.

➤ У перші дні спостерігається схильність до розвитку бактеріальної, а надалі – й грибкової інфекції.

Фебрильна нейтропенія проявляється септичною гарячкою і вираженою інтоксикацією. Критеріями її діагнозу є підвищення температури тіла понад 38 °С щонайменше 2 рази на добу або 1 раз на добу, якщо рівень лейкоцитів нижче 0,5 $\times 10^9$ /л і немає інших причин гіпертермії (наприклад, переливання препаратів крові).

Ефективність надання допомоги хворим із фебрильною нейтропенією залежить від своєчасності діагностики й умов проведення лікування (наявність відповідних діагностичних і лікувальних ресурсів) [11].

Діагностика. У хворих із фебрильною нейтропенією слід негайно провести дослідження, скеровані на виявлення:

1) вогнищ інфекції:

- пальпація (інфільтрат, флегмона в ділянці катетера або ін'єкцій, параректальний інфільтрат, у пацієнтів з ентеропатією – напруження черевної стінки, позитивні симптоми подразнення очеревини);
- променева діагностика (рентгенографія грудної клітки, пазух носа, ультразвукове дослідження печінки, селезінки, серця, а за появи неврологічної симптоматики – комп'ютерна томографія головного мозку);

2) збудників інфекції:

- посів крові, сечі, калу, змивів із катетерів і горла на аеробну, анаеробну флору, гриби;
- дослідження крові пацієнтів на наявність антитіл до аспергіл, грибів, цитомегаловірусу й інших мікроорганізмів.

Лікування хворих із фебрильною нейтропенією слід розпочинати негайно лише в умовах спеціалізованого стаціонару. До отримання результатів мікробіологічного дослідження призначають емпіричну антибактеріальну терапію.

Неадекватна антибактеріальна терапія або її короткотривала затримка дуже небезпечні та можуть призвести до неконтрольованого перебігу інфекції й фатальних наслідків.

Показаннями до призначення емпіричного антибактеріального лікування у пацієнтів із нейтропенією є:

- рецидив температури на фоні антибактеріальної терапії;
- інфекція в носоглотці;
- вогнищеві інфільтрати в легенях, печінці й інших органах;
- вегетації на клапанах серця або пристінковому ендокарді.

Антибіотики призначають внутрішньовенно максимальними або субмаксимальними дозами. Застосовують антибіотики широкого спектра дії (проти грампозитивної, грамнегативної й анаеробної флори).

Як монотерапію призначають карбапенемами (іміпенем, меропенем), як комбіновану терапію – поєднання цефалоспоринов III/IV покоління (цефтазидим, цефепім, цефоперазон) або карбоксипеніцилінів (піперацилін, азлоцилін, тикарцилін/клавуланат) із аміноглікозидами (амікацин, гентаміцин). Інфекцію, викликану анаеробною флорою, лікують метронідазолом або кліндаміцином [6,12].

Ефективність лікування оцінюють через 48-72 год. Якщо протягом 3-5 діб покращення не настає, є висока ймовірність грибкової інфекції (*Candida*, *Aspergillus*), до лікування додають протигрибкові препарати (амфотерицин В, флуконазол).

У лікуванні тяжкої нейтропенії застосовують колонієстимулюючі чинники: гранулоцитарний і грануломоноцитарний (філграстим, ленограстим), а для її профілактики їх призначають відразу ж після закінчення курсу цитостатичного лікування.

У лікуванні пацієнтів із тяжким комбінованим імунодефіцитом і автоімунною нейтропенією використовують внутрішньовенний імуноглобулін (IgG, IgM).

У разі стійкого й тяжкого агранулоцитозу інколи застосовують лейкоконцентрат від донорів, підібраних за системою HLA.

Зазвичай антибактеріальну терапію припиняють через 5-7 днів після нормалізації температури, виходу з агранулоцитозу за відсутності інших

клініко-лабораторних ознак інфекційного процесу.

Профілактика. Хворі з агранулоцитозом мають бути ізольовані в асептичних умовах (боксовані палати) і ретельно дотримуватися особистої гігієни. Основним джерелом їх інфікування є ендогенна флора ротової порожнини, кишок і шкіри. Тому для профілактики інфекційних ускладнень у разі агранулоцитозу, а також після інтенсивного цитостатичного лікування, трансплантації стовбурових клітин (від початку і до 3-4 тижнів після їх закінчення) рекомендуються:

- селективна деконтамінація травного тракту оральними антибіотиками, які не всмоктуються (неоміцин, ципрофлоксацин);
- профілактика інфікування *Pneumocystis carinii* (ко-тримоксазол);
- запобігання грибковій інфекції (флу-коназол);
- підтримання оральної гігієни – полоскання ротової порожнини й горла легкими дезінфікуючими засобами;
- низькобактерійна дієта, яка передбачає вживання механічно й термічно обробленої їжі з обмеженням харчових волокон і калорій (до 2000 ккал), а у пацієнтів з тяжкою ентеропатією – голодування (1-7 днів) [8].

ТЕМА 24. СУЧАСНІ СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ. ГОСТРІ АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ. МЕДИКАМЕНТОЗНА ХВОРОБА. НАБРЯК КВІНКЕ. АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК

I. Актуальність теми

Алергійні захворювання в сучасних умовах є одними з найбільш розповсюджених захворювань серед населення і складають велику медичну та соціальну проблему. За даними різних дослідників, від 10 до 40% усього населення світу страждають на різні прояви алергії. Причиною цього, в першу чергу, вважають широке застосування антибіотиків та інших лікарських препаратів. Також велику роль відіграє розвиток хімічної промисловості і поява великої кількості синтетичних матеріалів, барвників, пральних порошків та інших виробничих та побутових речовин, багато з яких можуть бути алергенами. Проблема виникнення побічних реакцій при застосуванні діагностичних і лікарських препаратів є дуже актуальною. В Україні частота медикаментозної алергії серед населення коливається в межах 1-2% і теоретично може призводити до 100-2000 летальних випадків від медикаментозного анафілактичного шоку щорічно. Все це вказує на актуальність проблеми для охорони здоров'я, її небезпечність для суспільства і вимагає безумовних знань медичних працівників з алергології.

II. Мета навчання – уміти діагностувати алергічні захворювання та їх ускладнення, що загрожують життю пацієнтів, та надавати необхідну медичну допомогу.

III. Основні учбові цілі

Вміти:

- Визначати етіологічні та патогенетичні фактори.
- Аналізувати типову клінічну картину.
- Проводити диференційну діагностику, обґрунтовувати і сформулювати попередній діагноз.
- Визначити тактику ведення (рекомендації стосовно режиму, дієти, медикаментозного лікування, реабілітаційні заходи) хворих на гострі алергози.
- Скласти план обстеження хворого та аналізувати дані лабораторних та інструментальних обстежень при гострих алергозах.
- Проводити первинну і вторинну профілактику захворювань.
- Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами

медичного фахівця та принципами фахової субординації.

Знати:

- Основні директивні документи МОЗ України щодо стандартів діагностики, лікування та профілактики алергічних хвороб.
- Питання етіології, клінічної діагностики алергічних хвороб.
- Принципи сучасної медикаментозної та немедикаментозної терапії алергічних хвороб.
- Питання санітарно-просвітницької роботи.

IV. Методичні вказівки до роботи на практичному занятті

На початку заняття проводиться опитування за темою заняття та клінічний розбір тематичних хворих (історій хвороб) з докладним обговоренням діагнозу та диференційного діагнозу, основних методів діагностики та принципів лікування, надання невідкладної допомоги при ускладненнях. Пропонується також вирішити ситуаційні задачі. Заслуховується реферативна доповідь за темою заняття з відповідною презентацією. При завершенні заняття проводиться заключний тестовий контроль знань. Викладач відповідає на питання, що виникли в процесі заняття.

V. Зміст теми

ГОСТРА КРОПИВ'ЯНКА.

Гостра кропив'янка - поліетіологічний синдром, що проявляється характерними шкірними елементами (уртикаріями), які мають швидку динаміку. Кропив'янка також може супроводжуватися набряком, який є наслідком активації мастоцитів і базофілів в глибоких шарах дерми і підшкірної клітковини, і проявляється у вигляді набряку обличчя і губ, кінцівок або статевих органів. Ангіоневротичний набряк може загрожувати життю, якщо виникає обструкція дихальних шляхів внаслідок набряку гортані чи язика [4,18].

Етіологія. Провідним механізмом розвитку кропив'янки є реакіновий механізм пошкодження. Як алергени частіше виступають лікарські препарати (антибіотики, рентгено-контрастні речовини та ін.), сироватки, гамма-глобуліни, бактеріальні полісахариди, харчові продукти, інсектні алергени. Другий тип механізмів пошкодження може включатися при переливанні крові. Імунокомплексний механізм може включатися при введенні ряду лікарських препаратів, антитоксичних сироваток і гамма-глобуліну. Псевдоалергічна кропив'янка є наслідком впливу лібераторів гістаміну, активаторів системи комплементу або калікреїн-кінінової системи (лікарські препарати, фізичні фактори, харчові продукти, що містять ксенобіотики).

Згідно з даними систематичного огляду, паразити є досить рідкісною причиною хронічної кропив'янки. Вчені висловлюються проти пробного протипаразитарного лікування у хворих на хронічну кропив'янку при відсутності лабораторного і анамнестичного підтвердження інфекції [4,18].

Для пояснення причин розвитку хронічної спонтанної кропив'янки експерти висувають концепцію аутоімунної кропив'янки. Так у 45% пацієнтів з хронічною спонтанною кропив'янкою виявляються аутоантитіла класів IgG і IgE. IgG аутоантитіла до імуноглобуліну E (IgE) визначаються у 5-10% пацієнтів і в 35-40% - IgG аутоантитіла до високоафінних рецепторів IgE (FcεRI) на опасистих клітинах. Ці аутоантитіла можуть пов'язувати FcεRI на опасистих клітинах і базофілів і приводити до їх активації.

У 55% пацієнтів передбачається ідіопатичний механізм розвитку хронічної спонтанної кропив'янки, так як причину так і не вдається виявити. Можливо, що у таких пацієнтів причиною є інші, ще невідомі дослідникам, аутоантигени.

Патогенез. Опасисті клітини є ключовими клітинами в патогенезі кропив'янки.

Основним медіатором, що викликають розвиток кропив'янки, є гістамін, який утворюється і накопичується в опасистих клітинах (мастоцитах). Дегрануляція опасистих клітин і викид гістаміну в навколишні тканини і кров можуть бути обумовлені як імунними, так і неімунними механізмами (в тому числі фізичними і хімічними).

Високоафінні рецептори до IgE на тучних клітинах (FcεRI) відіграють ключову роль в активації опасистих клітин і в патофізіології хронічної кропив'янки.

Загальною патогенетичною ланкою для всіх клінічних різновидів кропив'янки є підвищена проникність судин мікроциркуляторного русла і гострий розвиток набряку дерми, сенсорні нервові закінчення активуються, і, як результат, виникає гіперемія, пухирі і свербіж шкіри [4,18].

Класифікація

- 1) Класифікація з урахуванням тривалості симптомів: гостра (<6 тижнів) і хронічна (≥6 тижнів.) кропив'янка.
- 2) Класифікація за етіологією: ідіопатична кропив'янка / спонтанна (гостра і хронічна [з набряком, без ангіоневротичного набряку]) і індукована.

Індукована кропив'янка:

- I. фізична кропив'янка:

- а) дермографічна - тертя, механічний вплив; пухирі з'являються через 1-5 хв ($\approx 5\%$ населення);
- б) холодова - холодне повітря, вода, вітер;
- в) уповільнена(внаслідок тиску) - тиск на шкіру; пухирі та набряк глибоких шарів шкіри з'являються через 3-12 год, зазвичай болючі;
- г) вібраційна - наприклад вібрація пневматичного молотка;
- д) теплова - локальне тепло;
- е) сонячна - УФ промені або видиме світло;

II) інші:

- а) холінергічна - підвищення температури тіла напр. після фізичного навантаження або пасивного зігрівання тіла; круглі дрібні елементи 2-4 мм з'являються через 2-20 хв, не пов'язані з анафілаксією ($\approx 11\%$ населення);
- б) аквагенна кропив'янка - від контакту з водою;
- в) контактна - латекс, продукти (напр., горіхи, риба, моллюски), хімічні (напр., формальдегід в одязі, смоли, слина тварин, персульфат амонію в косметиці, харчових продуктах); найбільш поширена гостра форма.

3) Інші види кропив'янки [4,18]:

1. харчова:

- а) алергічна - горіхи і арахіс, риба, ракоподібні, пшениця, яйця, молоко, соя і різні фрукти;
- б) неалергічна (обумовлена неспецифічним вивільненням гістаміну) - полуниця, сир, шпинат, баклажани, омари і помідори (великий вміст гістаміну або викид ендогенного гістаміну), бактерії в рибі сімейства скумбрієві (наприклад, тунець, скумбрія), що виробляють гістамін;
- в) спровокована харчовими добавками - наприклад бензоати, сульфіти, глутамат натрію, пеніцилін, трет-бутил-п-метоксіфенол, біс-[трет-бутил]) - п-метоксіфенол, барвники;

2. медикаментозна кропив'янка:

- а) алергічна - напр., пеніцилін та інші β -лактамі антибіотики, місцеві анестетики;
- б) неалергічна - напр., АСК і інші нестероїдні протизапальні засоби, які провокують загострення симптоматики в 20-40% випадків хронічної ідіопатичної кропив'янки, рентгеноконтрастні препарати, опіоїди, міорелаксанти;

3. викликана інгаляційними алергенами - рідко; у частини пацієнтів з алергічним синдромом ротової порожнини, які сенсibiliзовані до інгаляційних алергенів, симптоми з'являються в результаті перехресної реакції з харчовим алергеном (береза - яблука, лісові горіхи і помідори; полин - селера, яблука і ківі; амброзія - дині, банани);

4. після укусу перетинчастокрилих комах;

5. при інфекційних захворюваннях - HAV, HBV, HCV, вірус Епштейна - Барр, ВІЛ, паразити шлунково-кишкового тракту;

6. хронічна аутоімунна – аутоантитіла проти IgE або FcεRI;

7. при сироватковій хворобі;

8. При аутоімунних захворюваннях - напр., хвороба Хашимото, системний червоний вовчак.

9. Кропив'янка при злоякісних пухлинах - особливо, при лімфопроліферативних новоутвореннях;

10) При гіперпаратиреозі (рідко);

11) При рідкісних генетичних захворювань - напр., синдромі Макла-Уеллса (кропив'янка, глухота, амілоїдоз) [4,18].

Клінічна картина. Уртикарії (пухирі), зазвичай сверблять (іноді хворобливі, пекучі), фарфорово-білі або рожеві, майже завжди оточені еритемою, що підносяться над поверхнею шкіри, швидко виникають і, як правило, швидко (<24 год) зникають, не залишаючи змін на шкірі. Пухирі можуть зливатися, утворюючи різні обриси, і займати великі поверхні шкіри.

В залежності від різних характеристик можливо відрізнити різні види кропив'янок:

1) зовнішній вигляд (розмір, форма) – наприклад, спочатку маленькі пухирі (1-3 мм) з широкою червоною межею → кропив'янка холінергічна;

2) розташування - місце контакту з алергеном → контактна кропив'янка; відкриті ділянки шкіри піддаються впливу холоду або сонячного світла → холодова або світлова кропив'янка, місце тиску → уповільнена кропив'янка внаслідок тиску; шкіра голови, шиї і верхньої частини грудей → аспірин-індукована кропив'янка;

3) час від контакту із подразником до виникнення пухирів - наприклад, від декількох хвилин до декількох годин → алергічна або індукована кропив'янка; 3-12 г. → уповільнена кропив'янка внаслідок тиску, кілька днів → кропив'янка при сироватковій хворобі [4,18];

4) час збереження змін - наприклад, 1-4 ч → алергічна кропив'янка; 30 хв до 2 год → більшість фізичних кропивниць, 6-12 год → уповільнена кропив'янка внаслідок тиску.

Гостра кропивниця може з'явитися раптово, протягом декількох хвилин або годин; характерне швидке зникнення змін. При хронічній кропив'янці висипання з'являються щодня або періодично (наприклад раз на тиждень або на місяць); протягом року часто виникає спонтанна ремісія, але симптоми можуть також зберігатися протягом багатьох років [4,18].

Діагностика:

Основне значення у встановленні причини кропив'янки має анамнез, який повинен включати:

- 1) визначення, коли і за яких обставин вперше з'явилися уртикарний висип;
- 2) визначення частоти епізодів кропив'янки і часу, протягом якого висипання зберігаються;
- 3) зв'язок з подорожами, способами проведення відпустки або вихідних днів;
- 4) розмір, форму і розташування пухирів;
- 5) наявність супутнього ангіоневротичного набряку;
- 6) прийняті в даний час або нещодавно, ліки та інші речовини (як за призначенням лікаря, так і доступні без рецепта, трав'яні, вітамінні препарати, що доповнюють раціон харчування і ін.);
- 7) зв'язок між виникненням кропив'янки і контактом з харчовими продуктами (споживання, дотик); у переважної більшості дорослих спроба ідентифікації харчового алергену марна;
- 8) зв'язок симптомів з потенційними фізичними факторами (наприклад експозиція до низької або високої температури, сонячного світла), з фізичним навантаженням;
- 9) респіраторні вірусні інфекції, вірусні інфекції печінки, мононуклеоз;
- 10) контакт з тваринами;
- 11) професійний контакт з алергенами або ірритантами (наприклад латексом, іншими гумовими виробами та косметичними засобами), характер роботи;
- 12) недавні укуси;
- 13) контактну експозицію;
- 14) вплив інгаляційних алергенів;
- 15) імплантацію протезів / імплантатів під час хірургічних операцій;

16) симптоми з боку всіх систем (для виключення аутоімунних захворювань, лімфопроліферативних новоутворень, гормональних порушень, захворювань шлунково-кишкового тракту та ін.);

17) сімейну появу кропив'янки і atopії;

18) зв'язок з менструальним циклом;

19) нервово-психічний стрес (може посилювати симптоми ураження шкіри), психічні захворювання;

20) шкідливі звички: куріння тютюну (вживання ароматизованого тютюну), вживання алкоголю, канабінол;

21) Реакції на раніше виконані діагностичні дослідження;

22) реакцію на попереднє лікування [4,18].

Диференціальна діагностика проводиться з

1. Уртикарним васкулітом;
2. Бульозним пемфігоїдом;
3. Багатоформною ексудативною еритемою;
4. Т-клітинної лімфоми шкіри;
5. Пігментною кропив'янкою;
6. Ранньою локалізованою формою кліщового бореліозу (хвороба Лайма);

Додаткові методи дослідження

1. Аналізи крові:

1) загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, ШОЕ, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі;

2) абсолютне число еозинофілів в периферичній крові - еозинофілія може бути симптомом atopії або паразитарних інвазій;

3) аутоантитіла анти-ТПО і анти-ТГ антитіла або антитіла антинуклеарні - позитивний результат може вказувати на те, що кропив'янка розвинулася як прояв аутоімунного захворювання щитовидної залози або системного захворювання сполучної тканини;

4) кріоглобуліни і компоненти системи комплементу - відхилення від референсних значень можуть дати підстави для пошуку системних захворювань сполучної тканини, злоякісних пухлин, хронічного гепатиту;

5) інші - в залежності від передбачуваного основного захворювання.

2. Шкірні прик-тести і / або визначення специфічних IgE: виконуються при діагностиці гострої кропив'янки, якщо анамнез вказує на інгаляційний або харчовий алерген, ліки, отруту комах в якості причини кропив'янки [4,18].

3. Шкірні алікаційні проби: виконуються, якщо анамнез вказує на контактну кропив'янку.

4. Провокаційні проби: виконуються, якщо підозрюється певний тип кропив'янки:

1) поверхнева подряпина шкіри - при дермографічній кропив'янці в місці подряпини через кілька хвилин виникає еритема і набряк;

2) з льодом - прикладають до шкіри передпліччя кубик льоду в поліетиленовому мішечку на 3-5 хв або занурюють руку пацієнта в посудину з водою і льодом [0-8 ° С] на 5-15 хв; пухирі з'являються після видалення подразника, коли шкіра почне нагріватися;

3) з мокрим компресом температури тіла - прикладають на шкіру на 20 хв (аквагенная кропив'янка);

4) тиск (кубик, ремінь або циліндр) - виконують стандартизований тиск; набряк з'являється через 10-30 хв при кропив'янці внаслідок тиску негайного типу і через 2-6 год при сповільненій кропив'янці внаслідок тиску;

5) вібраційна - прикладають до шкіри хворого прилад, що виробляє вібрації;

6) з фізичним навантаженням - виконують (в умовах, що забезпечують негайне втручання в разі анафілактичних реакцій), якщо підозрюють холінергічну кропив'янку. Можна застосовувати купання у воді з температурою 40-42 ° С протягом 15-20 хв - зігрівання тіла не викликає кропив'янки у хворих з анафілаксією, спричиненої фізичним навантаженням. Тест з фізичним навантаженням використовується також в діагностиці анафілаксії після фізичного навантаження.

7) світлова - експозиція до світла;

8) з їжею - виконується в разі підозри на гіперчутливість до певних харчових компонентів або харчовим добавкам [4,18].

9) з ліками.

5. Тест з аутосивороткою: розглядається в діагностиці хронічної кропив'янки; позитивний результат в присутності аутоантитіл анти-IgE або анти-FcεRI.

6. Біопсія шкіри: розглядається у хворих:

1) з підозрою на уртикальний васкуліт (темно-червоні або фіолетові пухирі, що зберігаються > 24 год, часто болючі);

2) з підозрою на мастоцитоз;

3) з системними ознаками і прискореним ШОЕ;

4) зі стійкою до лікування хронічної ідіопатичної кропив'янкою.

Лікування

1. Рекомендують уникати провокуючого фактора (наприклад, алергену, фізичного фактора і т. д.), якщо він був визначений. У разі харчової кропив'янки застосовують елімінаційну дієту (регрес шкірних змін через 2-3 тижні).

2. Рекомендують уникати неспецифічних факторів, що підсилюють або викликають кропив'янку: ліки (ацетилсаліцилова кислота, інші нестероїдні протизапальні засоби, опіоїди), алкоголь, психічне напруження [4,18].

3. Лікування основного захворювання, якщо кропив'янка є вторинною.

Фармакологічне лікування

1. Антигістамінні препарати: є основою для симптоматичного лікування більшості пацієнтів. Застосовують п/о H1-блокатори, які не викликають сонливості; в разі незадовільних результатів, можете застосувати п/о більш високі дози лікарського засобу (до 4-кратного збільшення рекомендованої дози). Антигістамінні препарати документованої ефективності в лікуванні кропив'янки є: біластін, цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин і рупатадін.

2. Інші препарати: розглядають при стійкій кропив'янці до вищевказаного лікування

1) монтелукаст 10 мг ввечері - може бути ефективним в лікуванні хронічної ідіопатичної кропив'янки (дані, що підтверджують ефективність, неоднозначні);

2) циклоспорин - ефективний при лікуванні кропив'янки, резистентної до антигістамінних препаратів, через побічні ефекти застосовують тільки у важких, рецидивуючих випадках хронічної кропив'янки (наприклад у осіб, часто застосовують системно ГКС);

3) моноклональні антитіла до IgE, омалізумаб - препарат ефективний в дозі 150-300 мг / міс. (незалежно від вихідного рівня IgE в сироватці крові) в лікуванні хронічної ідіопатичної кропив'янки, а також кропив'янки внаслідок: тиску, теплової, холінергічної, сонячної та холодової;

4) ГКС: використовують в лікуванні кропив'янки при сироватковій хвороби, розглядають при інших хронічних кропив'янках резистентних до антигістамінних препаратів. Дозування: преднізон п/о або інший ГКС в еквівалентній дозі, в залежності від тяжкості симптомів, напр. 30-40 мг вранці протягом декількох днів, а потім зменшують дозу на 5 мг кожні 3 тижні, аж до відміни препарату [4,18].

Специфічне лікування

1. При холодовій кропив'янці може використовуватися профілактично антигістамінні препарати (особливо ципрогептадин) або докsepин.

2. При холинергічній кропив'янці призначають антигістамінні препарати.

Прогноз. Найчастіше епізод гострої кропив'янки може бути єдиним в житті пацієнта. Якщо ж пацієнту пощастило менше і алергія перейшла в хронічну форму, то можна очікувати спонтанної ремісії в 50% випадків.

Потенційно життєнебезпечним є набряк гортані при кропивниці та гостра форма захворювання при анафілактичних реакціях. Для пацієнтів з холодовою кропив'янкою фатальним може бути купання в холодній воді внаслідок асфіксії або системних реакцій з падінням артеріального тиску [4,18].

АНГІОНЕВРОТИЧНИЙ НАБРЯК(НАБРЯК КВІНКЕ)

Характеризується появою щільного набряку глибоких шарів шкіри (частіше в області обличчя, голови, шиї, статевих органів) без свербіж.

Незалежно від генезу для набряка Квінке характерним є підвищення проникності судин мікроциркуляторного русла і гострий розвиток набряку в області периваскулярних тканин. При ураженні також підшкірного і підслизового шарів дерми розвивається ангіоневротичний набряк [4,25].

Етіологія. Гострий ангіоневротичний набряк є опосередкований опасистими клітинами в > 90% випадків. Механізми, опосередковані опасистими клітинами, включають гострі алергічні IgE-реакції. IgE-опосередкований ангіоневротичний набряк зазвичай супроводжується гострою кропив'янкою (локалізовані пухирі і набряки на шкірі). Найчастіше він може викликатися тими ж алергенами (наприклад, ліками, отрутами укусів, дієтою, екстрактами алергенів), які є причиною сильної кропив'янки у відповідь на IgE.

Гострий ангіоневротичний набряк може бути викликаний агентами, які прямо стимулюють опасисті клітини, та не залучають IgE. Причинами можуть бути опіати, рентгеноконтрастні речовини, аспірин та нестероїдні протизапальні засоби.

Інгібітори АПФ є в 30% випадків причиною гострого ангіоневротичного набряку, що спостерігається у відділеннях швидкої допомоги. Інгібітори АПФ безпосередньо підвищують рівні брадикініну. Особливо верхні дихальні шляхи уражаються найчастіше, але може бути

вражений і кишечник. Ангіоневротичний набряк може виникнути незабаром або через роки після початку терапії [4,25].

Класифікація

АН асоційований з кропив'янкою:

- 1) алергічний - ліки (наприклад, пеніцилін і сульфаніламід), їжа (особливо - арахіс, волоські горіхи, морепродукти, молоко, курячі яйця, продукти, які містять алергени і викликають перехресну алергічну реакцію з латексом, наприклад, ківі, банани, авокадо і харчові каштани), латекс, отрута комах;
- 2) неалергічний - НПЗП, рентгеноконтрастні препарати, ідіопатична еозинофілія / гіпереозинофільний синдром, фізичні фактори (як супутне захворювання при вібраційної, холодової, холінергічної або сонячної кропивниці); ідіопатичний.

Ангіоневротичний набряк (АН) без супутньої кропив'янки - спадковий:

- 1) пов'язаний з дефіцитом / зниженою активністю інгібітора С1 естерази (С1-INН) (С1-INН-НАО):
 - а) тип I - зниження рівня С1-INН внаслідок успадкованої аутосомно-домінантної мутації або мутації de novo (НАО 1 тип - 85% випадків);
 - б) тип II - знижена функціональна активність С1-INН при нормальному рівні С1-INН [4,25].

АН без супутньої кропив'янки - придбаний :

- 1) ідіопатичний гістамінергічний (відповідає на лікування антигістамінними препаратами; ІН-ПАН) - вивільнення гістаміну з опасистих клітин і / або базофілів шкіри;
- 2) ідіопатичний негістамінергічний (що не відповідає на лікування антигістамінними препаратами; ІnН-ПАН) - за участю брадикініна, механізм не відомий;
- 3) асоційований з прийомом ІАПФ (іАПФ-ПАН) - в наслідок інгібування інактивації брадикініну;
- 4) пов'язаний з дефіцитом С1-INН (С1-INН-ПАН) - зниження рівня С1-INН при системних захворюваннях і лімфопроліферативних новоутвореннях або присутністю аутоантитіл до С1-INН. [4,25].

Клінічна картина. Пацієнт пред'являє скарги на свербіж шкіри всього тіла, появу пухирів яскраво-рожевого кольору або локалізованих ділянок еритеми, які зникають при натисканні, свідчать про виникнення у хворого

гострої алергійної кропив'янки . У третини хворих вона може поєднуватися з ангіоневротичним набряком глибоких шарів шкіри або підшкірної клітковини, частіше в області обличчя (повік, губ, вух), язика, шиї, голови, статевих органів, кінцівок рук та ніг (тип Квінке). Небезпечним для життя є локалізація ангіоневротичного набряку в області гортані, мозкових оболонок, шлунково-кишкового тракту.

Ангіоневротичний набряк в області гортані проявляється раптовою охриплістю голосу (навіть до афонії), утрудненим диханням (і вдихом, і видихом), сухим кашлем, в подальшому розвивається стридорозне дихання, ціаноз обличчя, шиї, який змінюється на блідий колір, супутнім може бути бронхоспастичний синдром, далі – асфіксія і смерть хворого.

Ангіоневротичний набряк на слизових оболонках шлунково-кишкового тракту починається з його дискомфорту (нудоти, блювання), метеоризму, посиленої перистальтики, може приєднуватися біль в різних ділянках живота навіть з позитивним симптомом Щоткіна-Блюмберга («хибний гострий живіт»). Таких хворих, як правило, госпіталізують у хірургічне відділення, де проводять диференційну діагностику з істинною хірургічною патологією. Для встановлення алергійної природи цієї патології суттєвими ознаками є наявність супутньої алергічної кропив'янки (у 30% хворих), закінчення нападу болю в животі профузною діареєю, позитивний алергологічний анамнез, еозинофілія крові, при харчовій алергії – лейкопенія.

Поява у хворого з набряком менінгеальних симптомів, судом дозволяє лікарю підозрювати набряк Квінке в оболонках мозку.

Причинами алергійної кропив'янки та ангіоневротичного набряку з імунологічним механізмом патогенезу (І типом АН) є, насамперед, екзоалергени неінфекційного походження: пилові, пилкові, епідермальні, харчові, інсектні та інші.

За клінічним перебігом набряк Квінке поділяють на гострий – до 6 тижнів, хронічний – більше 6 тижнів та рецидивуючий (у 75% хворих).

Частіше хворіють жінки у віці від 20 до 50 років [4,25].

Діагностика. У пацієнтів без супутньої кропив'янки, перш за все визначають, чи приймають вони інгібітори АПФ, БРА або нестероїдні протизапальні засоби (зникнення набряку після відміни інгібіторів АПФ має вирішальне значення для діагностики). Проведуть ретельний сімейний анамнез виникнення набряків у родичів пацієнта. У пацієнтів у віці > 30 років виключають злоякісну пухлину і системне захворювання сполучної тканини.

При гострому алергійному набряку Квінке поставити діагноз та виявити причинний фактор немає труднощів. Достатньо базуватися на результатах зібраного алергологічного анамнезу, еозинофілії в периферичній крові або лейкопенії при харчовій алергії, та позитивних тестах IgE – антитіл загальних та алергоспецифічних.

У разі суто набряку Квінке з метою виявлення причиннозначущих алергенів слід проводити шкірні тести з алергенами пилової, пилкової, грибкової, інсектної групи (за показанням до алергодіагностики). Достовірність тестів коливається від 70 до 90%. [4,17].

Диференційна діагностика. Особливу увагу лікарів слід привернути до диференційної діагностики спадкового набряку Квінке, який успадковується по жіночій лінії. Клінічно набряк білого кольору, щільний, без сверблячки та кропив'янки і може бути фатальним для хворого в разі його локалізації в життєво небезпечних ділянках. Клінічний перебіг його такий же, як і алергійного походження, але з деякими особливостями: провокує спадковий набряку Квінке незначна травма, емоційний стрес, переохолодження, фізичне навантаження, вагітність, менструації, кровотеча під час стоматологічних маніпуляцій тощо.

Допомагає в діагностиці позитивний анамнез щодо випадків подібного набряку у членів родини, летальні його наслідки. Захворювання починається, як правило, у дитинстві з 8-10 років із погіршенням клінічної картини в період статевого дозрівання та збільшенням частоти загострень у зрілому віці. Крім того, важливою є швидкість розвитку набряку спадкового типу – повільна, симптоматика наростає протягом кількох годин і триває до 24-72 годин та відсутність позитивного ефекту при лікуванні антигістамінними препаратами (у патогенезі спадкового набряку Квінке відіграє роль зниження рівня C1-інгібітору системи комплементу).

Лікування. Лікування нападу АН залежить від розташування набряку; набряки розташовані на периферії (руки, ступні, промежину), можуть не вимагати негайного лікування.

1. У разі загрози гострої дихальної недостатності: коли виникає стридор або значний набряк обличчя і верхніх дихальних шляхів (набряк язика, слизової оболонки порожнини рота і глотки, захриплість) розглядають швидке проведення інтубації при АН, пов'язаних з кропив'янкою - заходи, як і при анафілаксії.
2. При набряці шлунково-кишкового тракту використовують анальгетики, релаксанти, антимеметики, а також інфузійну терапію в / в [4,25].

3. Гострий периферичний набряк (руки, ноги, промежина) може не вимагати негайного лікування.
4. АН асоційований з кропив'янкою лікується, як при гострій кропивниці.
5. C1-INH-НАО I типу і II типу, а також C1-INH-ПАТ: адреналін, антигістамінні препарати є неефективними (застосуєте їх, якщо невідомий тип АН); в залежності від тяжкості застосовуються:
 - а) концентрат C1-INH - отриманий з плазми C1-інгібітор (pdC1-INH) - лікарський препарат вибору при загрожуючих життю набряках, безпечний і добре переноситься. Клінічний ефект з'являється після 0,5-1,5 ч, симптоми зникають протягом ≈ 24 ч. Одна одиниця pdC1-INH є еквівалентом C1-INH, що міститься в 1 мл плазми крові людини. Берінерт 20 ОД / кг маси тіла, повільно (4 мл / хв) в / в застосовується в лікуванні набряку I і II типу у дорослих, дітей і немовлят. У пацієнтів > 12 років, застосовується також рекомбінантний аналог людського C1-INH - конестат альфа (не зареєстрований в РФ) у хворих <84 кг \rightarrow 50 ОД / кг м. Т. В / в, ≥ 84 кг \rightarrow 4200 ОД, в разі недостатньої відповіді можна ввести додаткову дозу 50 ОД / кг м. т. (макс. 4200 ОД).
 - б) модулятори кінінової каскаду - екалантід і ікатібант 30 мг п / к в складку шкіри в області живота; клінічний ефект протягом 4 годин після введення. Якщо симптоми зберігаються, показано введення наступних доз ікатібанта з інтервалом в 6 ч (макс. 3 ін'єкцій протягом 24 год).
6. АН пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ - скасовують інгібітори АПФ і БРА [17].

Профілактика. Основними та ефективними профілактичними заходами є елімінація та уникнення контакту з причинним алергенами, аерополлютантами, в тому числі з екологічно небезпечними речовинами (на підприємствах, у побуті).

Часто хворіючим пацієнтам на застудні захворювання доцільною є сезонна імунопрофілактика лізатами бактерій, профілактика грипу.

В цілому хворі мають виконувати загальнооздоровчі заходи та проводити профілактику супутніх захворювань.

АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК

Анафілактичний шок - це алергічна реакція негайного типу, що супроводжується небезпечними для життя клінічними проявами (різке зниження артеріального тиску, порушення діяльності центральної і периферичної нервових систем, ендокринні розлади, дихальна недостатність тощо) [3,25].

Етіологія

1) алергічні:

а) лікарські препарати - найчастіше β -лактамні антибіотики, міорелаксанти, цитостатики, барбітурати, опіати;

б) їжа - у дорослих найчастіше риба, морепродукти, арахіс, цитрусові, білки коров'ячого молока, курячого яйця і м'яса ссавців;

в) отрути перетинчастокрилих комах.

г) парентерально застосовуються білки - кров, компоненти крові та препарати крові, гормони (напр. інсулін), ферменти (напр. стрептокіназа), сироватки (напр. протиправцева), препарати алергенів, що застосовуються для діагностики *in vivo* та імунотерапії;

д) інгаляційні алергени - наприклад шерсть коня;

е) латекс;

2) неалергічні:

а) безпосереднє звільнення медіаторів із стовбурових клітин - опіоїди, міорелаксанти, колоїдні розчини (наприклад декстран, гідроксиетилкрохмаль, розчин людського альбуміну) або гіпертонічні (наприклад манітол), фізичне навантаження;

б) імунні комплекси - кров, компоненти крові та препарати крові, імуноглобуліни, тварини сироватки і вакцини, діалізних мембрани;

в) зміна метаболізму арахідонової кислоти - гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і інших протизапальних препаратів (НПЗП);

г) медіатори анафілаксії або схожі речовини в їжі (гістамін, тирамін), занадто низька активність ферментів, що розщеплюють медіатори анафілаксії;

д) інші або невідомі механізми - рентгеноконтрастні препарати, забруднені продукти харчування і консерванти [3,25].

Патогенез. Найбільш частим механізмом анафілаксії є IgE-залежна реакція, неімунологічні реакції виникають рідше. Спільною рисою є дегрануляція тучних клітин і базофілів. Звільнені медіатори (серед яких

гістамін, триптаза і метаболіти арахідонової кислоти, фактор активації тромбоцитів, NO) викликають скорочення гладких м'язів в дихальних шляхах і шлунково-кишковому тракті, розширюють і збільшують проникність кровоносних судин, стимулюють закінчення чутливих нервів, а також активують запальні клітини, систему комплементу, систему коагуляції і фібринолізу.

Під їх впливом відбувається хемотаксис еозинофілів, що потенціює і пролонгує анафілактичну реакцію. Підвищена проникність судин і швидке переміщення рідини в позасудинний простір може викликати втрату до 35% ефективного об'єму циркулюючої крові протягом ≈ 10 хв. Епізоди важкої анафілаксії можуть виникати в осіб з дефектом ферментів, метаболізуючи її медіатори, наприклад ацетілгідролаза фактора активації тромбоцитів (важкі епізоди анафілаксії на арахіс і отрута комах) [3,25].

Клінічна картина. У зв'язку з переважним включенням тих чи інших патогенетичних механізмів перебіг анафілактичного шоку может варіювати. Віділяють типову форму анафілактичного шоку, а також варіанти: гемодинамічний, асфіктичний, церебральний и абдомінальний. У структурі всіх форм анафілактичного шоку частота цих варіантів складає, відповідно, 55,4%, 20,0%, 11,5%, 8,1% 5,0%.

При типовій формі анафілактичного шоку хворі інколи не встигають повідомити про погіршення самопочуття, можуть вказувати на відчуття жару, зрідка - на нудоту, блювання. При об'єктивному огляді відмічається гіперемія чи блідість шкіри, висип, набряк губ, повік. У хворих нерідко розвиваються судоми кінцівок, потім - неконтрольоване сечовіділення та дефекація. Пульс, як правило, слабкий, частий, тони серця глухі. Дихання частіше всього поверхневе, часто, з дістанційними хрипами. При аускультатії можуть вислуховуватися свистячі хрипи, які інколи зникають на фоні задишка, що посилюється.

При гемодинамічному варіанті анафілактичного шоку на перший план виходять симптоми порушення діяльності серцево-судинної системи, спостерігається спазм (блідість) чи розширення (гіперемія) периферичних судин. Артеріальний тиск знижений [17,25].

Асфіктичний варіант проявляється гострою дихальною недостатністю, яка обумовлена бронхоспазмом, набряком слизової оболонки бронхів.

Церебральний варіант анафілактичного шоку характеризується переважанням порушень у діяльності ЦНС: психомоторним збудженням,

порушеннями свідомості, судоматами, епілептиформними випадками, рідше – симптомами набряку мозкової тканини.

При абдомінальному варіанті анафілактичного шоку основні ознаки: різкий біль у животі, симптоми подразнення очеревини. Можливою є поява за грудиною болю, що симулює інфаркт міокарду.

Діагностика ґрунтується на типових суб'єктивних і об'єктивних ознаках і симптомах, які розвиваються через короткий час після контакту з фактором, здатним викликати анафілактичну реакцію [6,25].

Клінічні критерії діагностики анафілаксії по WAO.

Імовірність розвитку анафілаксії є високою, якщо є хоча б 1 з наступних критеріїв:

1) раптова поява симптомів (протягом декількох хвилин або годин) з боку шкіри і / або слизових оболонок (наприклад генералізована кропив'янка, свербіж або почервоніння, набряк губ, язика і язичка) в поєднанні з ≥ 1 з наступних:

а) дихальні розлади (наприклад задишка, бронхоспазм, що супроводжується свистом, стридором, гіпоксемією);

б) зниження артеріального тиску або симптоми, що вказують на органну недостатність (наприклад гіпотензія, непритомність, неконтрольоване сечовипускання / мимовільна дефекація);

2) ≥ 2 з наступних симптомів, що виникли незабаром після контакту з ймовірно причинно-значущим алергеном актуальним для даного пацієнта (протягом декількох хвилин або годин):

а) зміни з боку шкіри і слизових оболонок (наприклад генералізована кропив'янка, свербіж або почервоніння, набряк губ, язика і язичка);

б) дихальні розлади (наприклад задишка, бронхоспазм, що супроводжується свистом, стридор, гіпоксемією);

в) зниження артеріального тиску або симптоми, що вказують на органну недостатність (наприклад гіпотензія, непритомність, неконтрольоване сечовипускання / мимовільна дефекація);

г) шлунково-кишкові розлади (наприклад спазматичні болі в животі, блювота);

3) зниження артеріального тиску після контакту з відомим алергеном, який викликав реакцію у даного пацієнта (протягом декількох хвилин або годин):

а) діти і немовлята - низька систолічний артеріальний тиск (для даної вікової групи) або зниження систолічного тиску на > 30% в від вихідного рівня;

б) дорослі - систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст. або зниження систолічного тиску на > 30% від вихідного рівня.

Чим швидше розвиваються ознаки, тим вище ризик важкої і небезпечної для життя анафілаксії. Визначення триптази, гістаміну або метилгістаміна не є загальнодоступним і не має практичного значення. Після закінчення ≥ 4 тижнів. від епізоду анафілаксії, проводиться обстеження для виявлення причини її виникнення; корисним може бути визначення специфічних до алергенів IgE, в той час як провокаційні проби слід проводити дуже обережно [3,25].

Лікування

1) Блокуванні надходження агенту, який спричинив анафілактичний шок до кровотоку;

2) Пацієнта з анафілаксією слід покласти на спину з піднятими нижніми кінцівками, якщо він виявляє нестабільність кровообігу, перевести у позицію «сидячи», якщо він виявляє дихальну недостатність, або у рятівне положення на боці, якщо пацієнт втратив свідомість.

3) Епінефрин впливає на $\alpha 1$ рецептори і викликає звуження периферичних судин, тим самим спричиняє реверсію гіпотензії та набряку слизової оболонки, посилюючи частоту і силу серцевих скорочень. Це потенційно може врятувати життя пацієнта, і тому епінефрин повинен вводитись усім пацієнтам з анафілаксією, а також пацієнтам з клінічними ознаками, які можуть перерости в анафілаксію.

Епінефрин слід вводити внутрішньом'язово в середину зовнішньої частини стегна. Введення епінефрину внутрішньом'язово має хороший профіль безпеки, хоча пацієнти можуть відчувати тимчасову блідість, серцебиття і головний біль. Епінефрин внутрішньом'язово (1 мг/мл) слід вводити в дозі 0,01 мл/кг маси тіла до максимальної сумарної дози 0,5 мл.

На пацієнтів, яким необхідна повторна внутрішньом'язова доза епінефрину, добре діє внутрішньовенне вливання епінефрину. Введення епінефрину повинно бути обмежене тими пацієнтами, які не можуть бути стабілізовані за допомогою повторних доз епінефрину внутрішньом'язово, і здійснюватися лікарями у відділеннях інтенсивної терапії, лікарями-анестезіологами тощо. Введення епінефрину внутрішньовенно у пацієнтів з нормальним кровообігом може призвести до небезпечних для життя

гіпертонії, ішемії міокарда і аритмій. Пацієнти, яким вводять епінефрин внутрішньовенно, повинні перебувати під наглядом, з підключенням до ЕКГ і пульсоксиметром [6].

4) Всім пацієнтам з анафілаксією слід вводити високу концентрацію кисню через маску до 6–8 л за хвилину.

5) Інфузійна підтримка. Внутрішньовенні рідини повинні бути введені пацієнтам із серцево-судинною нестабільністю. Рідини, які слід обирати в даному випадку, це електроліти, і вони повинні бути введені у болюсах 20 мл/кг (5–10 мл/кг в перші 5–10 хв – дорослому; 10 мл/кг – дитині).

6) Інгаляційні β 2-агоністи короткої дії

Інгаляційні β 2-агоністи короткої дії можуть бути додатково введені для полегшення симптомів бронхоспазму у пацієнтів з анафілаксією. Хоча епінефрин внутрішньом'язово входить до першої лінії лікування в екстрених ситуаціях, але в контрольованих умовах в заклади охорони здоров'я (ЗОЗ) у присутності медичних співробітників, які мають досвід з лікування анафілаксії (наприклад, пероральний провокаційний тест у клініці алергії), незначні хрипи можуть спочатку лікуватися інгаляційними β 2-агоністами короткої дії.

Епінефрин внутрішньом'язово слід вводити, якщо реакції немає протягом 5 хв.

7) Блокатори H1- та H2-гістамінових рецепторів.

Системні антигістамінні препарати (АГП) зазвичай використовують при анафілаксії, але вони були відзначені тільки як такі, що полегшують шкірні симптоми, в дослідженнях, у яких лише невелика частина учасників страждала на анафілаксію. Поєднання блокаторів H1- та H2-гістамінових рецепторів системної дії може надавати додаткові переваги над системними блокаторами H1-гістамінових рецепторів у полегшенні деяких шкірних симптомів у пацієнтів, які страждають від гострої алергічної реакції. Переважно потрібно використовувати блокатори H1-гістамінових рецепторів II покоління.

8) ГКС широко використовують при анафілаксії і, як вважається, вони можуть запобігти затяжним симптомам анафілаксії, особливо у пацієнтів з супутньою астмою.

Прогноз і профілактика. Пацієнт з анафілактичним шоком повинен бути під диспансерним наглядом у алерголога. При повторенні випадків анафілактичного шоку - проведення ретельного

загальноклінічного, алергологічного, біохімічного, імунологічного обстеження хворого в умовах стаціонару з вирішенням питань про подальше лікування і заходи профілактики.

Воно також включає профілактику рецидивів, зокрема уникнення алергенів, специфічну імунотерапію алергенами, якщо це можливо, роз'яснювальну роботу для самостійного лікування анафілаксії [8,25].

СИНДРОМ СТВЕНСА-ДЖОНСОНА/СИНДРОМ ЛАСЛА (ТОКСИЧНИЙ ЕПІДЕРМАЛЬНИЙ НЕКРОЛІЗ)

Синдром Стівенса-Джонсона / токсичний епідермальний некроліз - епідермолітичні лікарські реакції (ЕЛР) - гострі важкі алергічні реакції, які характеризуються великими ураженнями шкіри та слизових оболонок, індуковані прийомом лікарських препаратів [17,25].

Етіологія та патогенез. Найбільш часто синдром Стівенса-Джонсона розвивається при прийомі лікарських препаратів, проте в деяких випадках причину захворювання з'ясувати не вдається. Серед лікарських препаратів, при прийомі яких частіше розвивається синдром Стівенса-Джонсона, виділяють: сульфаніламід, алопуринол, фенітонін, карбамазепін, фенібутазол, піроксикам, хлормазанон, пеніциліни. Рідше розвитку синдрому сприяє прийом цефалоспоринов, фторхінолонів, ванкомицину, рифампіцину, етамбутолу, теноксікама, тіапрофенової кислоти, диклофенаку, суліндак, ібупрофену, кетопрофену, напроксену, тіабендазол.

Захворюваність ЕЛР оцінюється як 1-6 випадків на мільйон чоловік. ЕЛР можуть виникати в будь-якому віці, ризик розвитку захворювань зростає в осіб у віці старше 40 років, у ВІЛ-позитивних осіб (в 1000 разів), хворих на системний червоний вовчак та онкологічними захворюваннями. Чим старше вік пацієнта, серйозніше супутнє захворювання і ширше ураження шкіри, тим гірше прогноз захворювання. Смертність від ЕЛР становить 5-12%.

Для захворювань характерний прихований період між прийомом препарату і розвитком клінічної картини (від 2 до 8 тижнів), необхідний для формування імунної відповіді. Патогенез ЕЛР пов'язаний з масовою загибеллю базальних кератиноцитів шкіри і епітелію слизових оболонок, спричинених Fas-індукованим і перфорин / гранзім-опосередкованим апоптозом клітин. Програмована загибель клітин відбувається в результаті імуноопосередованого запалення, важливу роль у розвитку якого грають цитотоксичні Т-клітини [6,25].

Класифікація. Залежно від площі ураженої шкіри виділяють наступні форми ЕЛР:

- синдром Стівенса-Джонсона (ССД) - менше 10% поверхні тіла;
- токсичний епідермальний некроліз (ТЕН, синдром Лайєлла) - більше 30% поверхні тіла;
- проміжна форма ССД / ТЕН (ураження 10-30% шкіри).

Клінічна картина. При синдромі Стівенса-Джонсона відзначається ураження слизових оболонок як мінімум двох органів, площа ураження досягає не більше 10% всього шкірного покриву [6].

Синдром Стівенса-Джонсона розвивається гостро, ураження шкіри і слизових оболонок супроводжується важкими загальними розладами: високою температурою тіла (38 ... 40 ° С), головним болем, коматозним станом, диспепсичними явищами і ін. Висипання локалізуються переважно на шкірі обличчя і тулуба. Клінічна картина характеризується появою множинних поліморфних висипань у вигляді багряно-червоних плям з синюшним відтінком, папул, пухирців, мішеневідних вогнищ.

Дуже швидко (протягом декількох годин) на цих місцях формуються пухирі розміром з долоню дорослої і більше; зливаючись, вони можуть досягати гігантських розмірів. Покришки пухирів порівняно легко руйнуються (позитивний симптом Нікольського), утворюючи великі яскраво-червоні ерозуючі мокнучі поверхні, облямовані обривками покришок пухирів («епідермальний комір»).

Іноді на шкірі долонь і стоп з'являються округлі темно-червоні плями з геморагічним компонентом.

Найбільш важке ураження спостерігається на слизових оболонках порожнини рота, носа, статевих органів, шкірі червоної облямівки губ і в періанальній області, де з'являються пухирі, які швидко розкриваються, оголюючи великі, різко болючі ерозії, покриті сіруватим фібринозним нальотом. На червоній облямівці губ часто утворюються товсті буро-коричневі геморагічні корки. При ураженні очей спостерігається блефарокон'юнктивіт, виникає ризик розвитку виразки рогівки і увеїту. Пацієнти відмовляються від прийому їжі, скаржаться на біль, печіння, підвищену чутливість при ковтанні, парестезії, світлобоязнь, хворобливе сечовипускання [6,17,25].

Діагностика. Діагноз синдрому Стівенса-Джонсона ґрунтується на результатах анамнезу захворювання і характерній клінічній картині.

При проведенні клінічного аналізу крові виявляється анемія, лімфопенія, еозинофілія (рідко); нейтропенія є несприятливим прогностичним ознакою.

При необхідності проводять гістологічне дослідження біоптату шкіри. При гістологічному дослідженні спостерігаються некроз всіх шарів епідермісу, утворення щілини над базальною мембраною, відшарування епідермісу, в дермі запальна інфільтрація виражена незначно або відсутня.

Диференційна діагностика. Синдром Стівенса-Джонсона слід диференціювати з вульгарною пухирчаткою, синдромом стафілококової обшпареної шкіри, токсичним епідермальним некроліз (синдромом Лайелла), для якого характерна відшарування епідермісу більш ніж 30% поверхні тіла; реакцією «трансплантат проти господаря», багатомформною еритемою, скарлатиною, термічним опіком, фототоксичною реакцією, ексфолюативної еритродермією, фіксованою токсидермією [17,25].

Лікування

Мета лікування:

- Поліпшення загального стану пацієнта;
- регрес висипань;
- попередження розвитку системних ускладнень і рецидивів захворювання.

При виявленні епідермолітичної лікарської реакції, лікар, незалежно від його спеціалізації, зобов'язаний надати хворому невідкладну медичну допомогу та забезпечити його транспортування в опіковий центр (відділення) або в реанімаційне відділення.

Негайне припинення вживання прийому препарату, який спровокував розвиток ЕЛР, збільшує виживання при короткому періоді його напіввиведення. У сумнівних випадках слід відмінити прийом всіх препаратів, які не є життєво необхідними, і особливо тих, прийом яких було розпочато протягом останніх 8 тижнів.

Необхідно враховувати несприятливі прогностичні фактори перебігу ЕЛР:

1. Вік > 40 років - 1 бал.
2. ЧСС > 120 в хв. - 1 бал.
3. Ураження > 10% поверхні шкіри - 1 бал.
4. Злоякісні новоутворення (в т.ч. в анамнезі) - 1 бал.
5. У біохімічному аналізі крові:
 - а) рівень глюкози > 14 ммоль / л - 1 бал;
 - б) рівень сечовини > 10 ммоль / л - 1 бал;

с) бікарбонати <20 ммоль / л - 1 бал.

Імовірність летального результату: 0-1 балів (3%), 2 бали (12%), 3 бали (36%), 4 бали (58%), > 5 балів (90%) [6,17,25].

Схеми лікування

Системна терапія

1. Глюкокортикостероїдні препарати системної дії:

- преднізолон 90-150 мг на добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно або дексаметазон 12-20 мг на добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно .

2. Інфузійна терапія (допустимо чергування різних схем):

- калію хлорид + натрію хлорид + магнію хлорид 400,0 мл внутрішньовенно крапельно, на курс 5-10 вливань

або натрію хлорид 0,9% 400 мл внутрішньовенно крапельно на курс 5-10 вливань або кальцію глюконат 10% (С) 10 мл 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 8-10 днів;

- тіосульфат натрію 30% 10 мл 1 раз на добу внутрішньовенно на курс 8-10 вливань.

Також є виправданим проведення процедур гемосорбції, плазмаферезу.

3. При виникненні інфекційних ускладнень призначають антибактеріальні препарати з урахуванням виділеного збудника, його чутливості до антибактеріальних препаратів і тяжкості клінічних проявів.

4. Зовнішня терапія полягає в ретельному догляді і обробці шкірних покривів шляхом очищення, видалення некротичної тканини. Не слід проводити велике і агресивне видалення некротичних зміненого епідермісу, оскільки поверхневий некроз не є перешкодою для реепітелізації і може прискорювати проліферацію стовбурових клітин за допомогою запальних цитокінів.

Для зовнішньої терапії використовують розчини антисептичних препаратів: розчин перекису водню 1%, розчин хлоргексидину 0,06%, розчин перманганату калію.

Для обробки ерозій застосовують ранові покриття, анілінові барвники: метиленовий синій, фукорцин, діамантовий зелений.

При ураженні очей потрібна консультація офтальмолога. Не рекомендується використовувати очні краплі з антибактеріальними препаратами у зв'язку з частим розвитком синдрому «сухого ока». Доцільно використовувати очні краплі з глюкокортикостероїдними препаратами (дексаметазоном), препарати штучної сльози. Потрібно механічна деструкція

ранніх синехій в разі їх формування.

При ураженні слизової оболонки порожнини рота проводять полоскання кілька разів в день антисептичними (хлоргексидин, мірамістин) або протигрибковими (клотримазол) розчинами.

Профілактика. Профілактика рецидивів синдрому Стівенса-Джонсона полягає у виключенні препаратів, що викликали дане захворювання. Рекомендується носити розпізнавальний браслет із зазначенням препаратів, що викликали синдром Стівенса-Джонсона [8].

СИНДРОМ ЛАСЛА (ТОКСИЧНИЙ ЕПІДЕРМАЛЬНИЙ НЕКРОЛІЗ)

Токсичний епідермальний некроліз - це важке загрозливе для життя стан, що супроводжується ураженням шкіри і слизових оболонок з некрозом і відшаруванням епідермісу (епітелію). Залежно від площі відшарування епідермісу виділяють: токсичний епідермальний некроліз (уражено понад 30% площі поверхні тіла), перехідну форму між токсичною епідермальним некроліз і синдромом Стівенса -Джонсона (коли уражено від 10% до 30% площі поверхні тіла) і синдром Стівенса – Джонсона (уражено менше 10% площі поверхні тіла). Деякі автори, враховуючи патогенетичне та клінічне схожість токсичного епідермального некролізу і синдрому Стівенса - Джонсона, пропонують об'єднати їх терміном «епідермальний некроліз»

Етіологія. В більшості випадків захворювання пов'язане з прийомом медикаментів: фенобарбіталу, нітрофурантоїну, ко-трімаксазолу, ампіциліну, амоксициліну, алопуринолу, сульфаметаксазол, сульфадіазину, сульфадіазину, сульфасалазину, карбамазепіну, ламотриджину, фенітоїну, фенілбутазона, оксикамів і ін. У ряді випадків токсичного епідермального некролізу може зустрічатися на тлі інфекційних захворювань: *M. pneumoniae*, вірусних інфекцій (включаючи ВІЛ), а також після вакцинації (від кору, грипу, віспи та ін.). Синдром Лайєлла може також розвинути після трансплантації кісткового мозку як важка форма реакції «трансплантат проти господаря» [17,25].

Клінічна картина та типовий перебіг. Як правило, перші симптоми ТЕН розвиваються в межах від 4 до 30 днів після початку прийому лікарського препарату і включають: загальну слабкість, нездужання, риніт, кон'юнктивіт, нагадуючи при цьому симптоми ГРЗ. Через 2-3 дні на тлі підвищення температури тіла до патологічного процесу залучається шкіра з виникненням еритематозних, мішеневидних, макулопапульозних або

уртикарних висипань з подальшим утворенням пухирів і відшаруванням епідермісу з формуванням хворобливих ерозій, які швидко поширюються по всьому тілу, за винятком, як правило, волосистої частини голови.

Характерний позитивний периферичний симптом Нікольського. слизові оболонки (щік, кон'юнктив, геніталій, носоглотки, стравоходу, трахеї, бронхів) уражаються практично завжди, іноді навіть раніше залучення шкіри.

Виникає спочатку почервоніння, а потім ерозування слизових з наступним формуванням великих ерозій. Ураження кон'юнктив веде до сухості очей і фотофобії, порожнини рота і стравоходу - до неможливості приймати їжу, уретри - до затримки сечовипускання [17,25].

Масивна трансепідермальна втрата води призводить до електролітних порушень, гіпоальбумінемії, транзиторної ниркової недостатності.

Запальний процес прогресує протягом 5-7 днів. У разі успішного результату захворювання реепітелізація шкіри відбувається протягом 3-4 тижнів, а загоєння слизових може затягнутися до 2 місяців.

Діагностика. В біохімічному аналізі крові у 50% пацієнтів підвищується рівень амінотрансфераз, амілази, мають місце гіперглікемія, гіпопротеїнемія, підвищується рівень сечовини і креатиніну, відзначається гіпофосфатемія. У клінічному аналізі крові - анемія, незначний лейкоцитоз і лімфопенія (за рахунок зниження рівня CD4 + Т-лімфоцитів), у 30% пацієнтів відзначається нейтропенія, у 15% - тромбоцитопенія.

Під час гістологічного дослідження на ранній стадії відзначаються вакуолізація і некроз кератиноцитів базального шару, некроз окремих клітин в товщі епідермісу. Пізніше розвивається некроз всіх шарів епідермісу, утворення порожнин над базальною мембраною з відшаруванням епідермісу, при цьому запальна інфільтрація дерми незначна або відсутня.

Лікування. Швидке видалення причинного агента підвищує виживання хворих з синдромом Лайєлла [17,25].

Лікування таких пацієнтів проводиться в опікових центрах або реанімаційних відділеннях, де проводиться симптоматична терапія, що включає корекцію гіповолемії, знеболювання, нутритивну підтримку і підтримання оптимальної температури навколишнього середовища. Рекомендуються перев'язки з використанням місцевих антисептиків, проте слід уникати некректомію.

Загалом лікування проводиться за схемою лікування синдрому Стівенса-Джонсона.

Остаточно не вирішено питання про ефективність глюкокортикостероїдів, одні автори вважають, що високі дози глюкокортикоїдів можуть маскувати сепсис, провокувати шлунково-кишкові кровотечі, затягувати одужання і підвищувати смертність. Інші вважають, що глюкокортикостероїдні гормони зменшують запалення і загибель кератиноцитів, тому повинні призначатися якомога раніше. Є окремі повідомлення про ефективність плазмаферезу в лікуванні ТЕН. Ряд авторів успішно застосовували внутрішньовенний людський імуноглобулін, проте інші спростовують його ефективність. Є повідомлення про ефективність циклоспорину А і моноклональних антитіл до TNF- α , проте це спорадичні спостереження.

Профілактика. Специфічні методи профілактики не розроблені. Рекомендовано здати алергопроби, щоб уникнути прийому препаратів, які можуть спровокувати розвиток алергічної реакції [8,25].

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ І САМОКОРЕКЦІЇ ВИХІДНОГО РІВНЯ ЗНАНЬ

1. Основним етіологічним фактором гострої ревматичної лихоманки є:
 - A. вірусна інфекція
 - B. стафілококова інфекція
 - C. змішана інфекція
 - D. вірусно-бактеріальна інфекція
 - E. інфекція В-гемолітичним стрептококом групи А

2. Наявність яких антитіл у високих титрах свідчить про стрептококову інфекцію при гострій ревматичній лихоманці?
 - A. імуноглобулінів Е
 - B. імуноглобулінів А
 - C. АСЛ - 0, АСГ, АСК, анти-ДНКазі В
 - D. імуноглобулінів G
 - E. противірусних Коксакі В3 і В4

3. Аускультативно для відкритої артеріальної протоки є характерним:
 - A. систолічний шум на верхівці серця
 - B. діастолічний шум біля правого краю грудини
 - C. систолічний шум біля правого краю грудини
 - D. систоло-діастолічний шум в 2 міжребер'ї зліва від грудини
 - E. посилення I тону серця

4. Основними етіологічними факторами остеоартрозу є слідуючі, за винятком:
 - A. функціональне перевантаження суглобу
 - B. дисплазії
 - C. порушення статички
 - D. порушення вуглеводного обміну
 - E. травма суглобу

5. Симптом "блокади суглобу" при остеоартрозі проявляється:
 - A. зменшенням болі в суглобах
 - B. нічними болями
 - C. поступовим наростаючим болем
 - D. крепітацією при рухах в суглобах

- Е. раптовим сильним болем, який обмежує рухи
6. Ранні ознаки ревматоїдного артриту окрім:
- А. анкілоз
 - В. зниження м'язової сили
 - С. позитивний тест поперечного стискання
 - Д. вранішня скутість в суглобах понад 30 хвилин
 - Е. симетричний артрит суглобів кистей, стоп
7. Що таке серопозитивний ревматоїдний артрит?
- А. титр ревматоїдного фактора 1:16
 - В. відсутність ревматоїдного фактора в сироватці крові
 - С. титр ревматоїдного фактора більше 1:32
 - Д. наявність антинуклеарного фактора в сироватці крові
 - Е. високий вміст С - реактивного білка
8. Які шкірні зміни не характерні для системного червоного вовчака?
- А. запальні висипання на носі і щоках по типу "метелика"
 - В. явища фотодерматозу
 - С. вогнища дискоїдної еритеми
 - Д. капілярити на долонях
 - Е. неспецифічна ексудативна еритема
9. При системному червоному вовчаку частіше зустрічається:
- А. розшаровуюча аневризма аорти
 - В. міксома лівого передсердя
 - С. інфаркт міокарду
 - Д. перикардит із спайками та невеликою кількістю рідини
 - Е. ідіопатичний гіпертрофічний субаортальний стеноз
10. Чи можуть спостерігатись при вогнищевій склеродермії зміни в лабораторних тестах:
- А. інколи тромбоцитопенія
 - В. інколи С-реактивний білок
 - С. поява LE- клітин
 - Д. інколи анемія
 - Е. найчастіше змін в лабораторних тестах на відмічається

11. Які відділи шлунково-кишкового тракту найбільш часто уражаються при ССД:
- A. стравохід
 - B. підшлункова залоза
 - C. товстий кишечник
 - D. жовчовивідні шляхи
 - E. печінка
12. З чим пов'язаний розвиток синдрому Верльгофа при системному червоному вовчаку?
- A. порушенням ретракції кров'яного згустку
 - B. наявністю інтоксикації
 - C. порушенням дозрівання тромбоцитів
 - D. розвитком васкулітів
 - E. 100% дією антитромбоцитарних антитіл
13. Які препарати є ліками першої лінії в терапії системного червоного вовчака при гострому перебігу?
- A. амінохінолінові препарати
 - B. глюкокортикоїди
 - C. нестероїдні протизапальні засоби
 - D. імуносупресори
 - E. імуностимулятори
14. Не характерне ураження обличчя при склеродермії:
- A. блискуча, напружена шкіра
 - B. загострення носа
 - C. амімія
 - D. "кисетний" рот
 - E. симптом "окулярів"
15. Якому препарату з групи глюкокортикоїдів надається перевага при хронічній ревматичній хворобі серця?
- A. гідрокортизон
 - B. тріамцінолон
 - C. кортизол

- D. метилпреднізолон
- E. дексаметазон

16. За рекомендацією ВООЗ в якості вторинної профілактики гострої ревматичної лихоманки дорослим біцилін-5 вводиться:

- A. 1500000 ОД 1 раз в 3 тижні впродовж року або екстенцилін 2,4 МО 1 раз в 2 тижні або ретарпен 2,4 МО 1 раз в 2 тижні впродовж року
- B. 1500000 ОД 1 раз на місяць
- C. 1000000 ОД 1 раз на місяць
- D. 600000 ОД 1 раз на тиждень
- E. 1000000 ОД 1 раз в 3 тижні

17. Визначте ехокардіографічну ознаку, не характерну для недостатності аортального клапану:

- A. потовщення стулок аортального клапану
- B. сепарація стулок аортального клапану
- C. діастолічне тремтіння стулок мітрального клапану
- D. дилатація лівого шлуночку
- E. зменшення розкриття стулок аортального клапану в систолу

18. Який з перерахованих методів інструментального і лабораторного досліджень не включено в перелік обов'язкових для діагностики ревматичних хвороб в поліклініках та стаціонарах (наказ №676 від 12.10.2006):

- A. велоергометрія
- B. визначення активності трансаміназ
- C. визначення антинуклеарних антитіл
- D. ревматоїдний фактор
- E. визначення сечової кислоти в крові, сечі
- F. артроскопія

19. Тривалість лікування НПЗП при остеоартрозі:

- A. 11-15 днів
- B. 6-10 днів
- C. 16-20 днів
- D. 10-12 днів
- E. 31-40 днів

20. Характерними ознаками остеоартрозу з реактивним синовітом є всі, за винятком:
- A. ерозивного артрити з епіфізарним остеопорозом на рентгенограмі
 - B. вузликів Гебердена та Бушара
 - C. деформація кісток за рахунок кісткових розростань
 - D. механічного ритму болей
 - E. слабкої запальної реакції
21. Який препарат не використовують у лікуванні апластичної анемії?
- A. Циклоспорин А
 - B. Глюкокортикостероїди
 - C. Вітаміни групи В, антилімфоцитарний глобулін
 - D. Трансплантація кісткового мозку
 - E. Препарати заліза
22. Для апластичної анемії характерно:
- A. Геморагічний діатез
 - B. Збільшення ШОЕ
 - C. Гепатомегалія
 - D. Значне пригнічення всіх трьох паростків кровотворення
 - E. Гнійно-септичні ураження
23. Основним у лікуванні аутоімунної гемолітичної анемії є:
- A. Імунодепресанти
 - B. Глюкокортикостероїди
 - C. Гемотрансфузія відмитих чи розморожених еритроцитів
 - D. Спленектомія
 - E. Препарати заліза
24. Яке захворювання не є причиною В12-дефіцитної анемії?
- A. Резекція шлунка
 - B. Атрофія слизової оболонки шлунка внаслідок хімічного опіку
 - C. Інвазія широким лентецем
 - D. Пептична виразка дванадцятипалої кишки
 - E. Атрофічний гастрит
25. Яка анемія не є гіпохромною мікроцитарною?

- A. Залізодефіцитна
- B. Таласемія
- C. Гіпопластична анемія
- D. Анемія при дефіциті вітаміну B6
- E. Анемія при свинцевій інтоксикації

26. Що не є причиною сидеропенії:

- A. Інфекційні та запальні захворювання
- B. Хронічне недоїдання
- C. Анацидний гастрит
- D. Крововтрата
- E. Захворювання тонкого кишечника

27. Який орган завжди вражається при лімфогрануломатозі при генералізації процесу?

- A. Селезінка
- B. Підшлункова залоза
- C. Легені
- D. Шлунок
- E. Печінка

28. Яка зміна у периферичній крові не спостерігається при лімфогрануломатозі?

- A. Лімфоцитопенія
- B. Нейтрофільний лейкоцитоз
- C. Анемія
- D. Збільшення ШОЕ
- E. Анеозинофілія

29. Який симптом при лімфогрануломатозі раннім не є симптомом:

- A. Лихоманка
- B. Пітливість
- C. Гіперглікемія
- D. Локальне збільшення шийних лімфовузлів
- E. Збільшення підпахвинних лімфовузлів

30. Який симптом не характерен для гострого лейкозу:

- A. Симптоми інтоксикації
- B. Виразково-некротичні ураження порожнини рота та зіву
- C. Геморагічний діатез
- D. Нейропатії
- E. Анемічний синдром

31. Для якого лейкозу характерні аутоімунні "конфлікти"?

- A. Гострого
- B. Промієлоцитарного
- C. Хронічного моноцитарного
- D. Хронічного лімфоцитарного
- E. Поліцитемії

32. Яка лабораторна ознака не характерна гострому лейкозу:

- A. Лейкопенія
- B. Еозинофільно-базофільна асоціація
- C. Лейкоцитоз
- D. Лейкемічний провал
- E. Бластемія

33. Назвіть препарат, який не використовують для лікування хронічного лімфолейкозу:

- A. Хлорбутин
- B. Моноклональні антитіла
- C. Флудара
- D. Метотрексат
- E. Циклофосфан

34. Яке ускладнення не характерне при хронічному лімфолейкозі?

- A. Цукровий діабет
- B. Оперізуючий лишай
- C. Аутоімунні конфлікти
- D. Інфекційні захворювання
- E. Ракові захворювання

35. Який клінічний симптом не характерен для розгорнутої стадії хронічного лімфолейкозу:
- A. Генералізована лімфоаденопатія
 - B. Аутоімунні конфлікти
 - C. Спленогепатомегалія
 - D. Збільшення маси тіла
 - E. Геморагічні ускладнення
36. Який клінічний симптом притаманний для T-клітинного варіанту хронічного лімфолейкозу?
- A. Ураження шкіри
 - B. Збільшення вісцеральних лімфовузлів
 - C. Ураження тільки кісткового мозку
 - D. Значна спленомегалія
 - E. Збільшення периферичних лімфовузлів
37. Що не є показання до початку лікування хворих на хронічний лімфолейкоз:
- A. Масивна спленомегалія
 - B. Збільшення частоти інфекцій
 - C. Кількість лейкоцитів $20 \times 10^9/\text{л}$
 - D. Гарячка, нічна пітливість, втрата ваги
 - E. Прогресуючий лейкоцитоз
38. Вкажіть найбільш часту ознаку остеомієлофіброзу:
- A. Лімфоаденопатія
 - B. Значна спленомегалія
 - C. Гіпертромбоцитоз
 - D. Анемія
 - E. Гепатомегалія
39. Максимальна частота здачі крові чоловіками-донорами (з метою профілактики анемії) складає:
- A. 4-5 разів на рік
 - B. 5-6 разів на рік
 - C. 2-3 рази на рік
 - D. 3-4 рази на рік

Е. 1-2 рази на рік

40. При яких видах терапії може збільшуватись лейкоцитоз?

- А. Прийом цитостатиків
- В. Променева терапія
- С. Прийом сульфаніламідів
- Д. Прийом амідопірину
- Е. Лікування кортикостероїдними препаратами

41. До алергійних захворювань належать:

- А. Гостра гемолітична анемія
- В. Ревматоїдний артрит
- С. Дерматоміозит
- Д. Атопічна форма бронхіальної астми.

42. До локальних алергозів відноситься:

- А. Сироваткова хвороба
- В. Анафілактичний шок
- С. Гостра гемолітична анемія
- Д. набряк Квінке
- Е. Бронхіальна астма.

43. Невідкладна допомога при анафілактичному шоці:

- А. 1 % р-н дібазолу
- В. 0,1 % р-н адреналіну гідрохлориду
- С. 50 % р-н анальгіну
- Д. 2 % р-н папаверину гідрохлориду

44. Для алергійних реакцій характерними є такі симптоми:

- А. Блідість шкіри
- В. Висипання на шкірі
- С. Цианоз носогубного трикутника
- Д. Холодний липкий піт

45. Ознаки гострих алергозів:

- А. Зсув лейкоцитарної формули вліво
- В. Еозинофілія

- C. Еритроцитопенія
- D. Анізоцитоз.

46. Клінічними формами анафілактичного шоку є всі названі, крім однієї:

- A. Типова
- B. Гемодинамічна
- C. Асфіктична
- D. Аритмічна
- E. Абдомінальна
- F. Церебральна.

47. Дівчину 19-ти років вжалила бджола за палець правої руки. Потерпілу через 30 хвилин привезли до лікарні зі скаргами на слабкість, відчуття жару у всьому тілі, здавлення у грудях, дзвін у вухах. Жало бджоли було вийнято відразу. Лікар діагностував анафілактичний шок середнього ступеню тяжкості. Який препарат необхідно ввести першочергово?

- A. Хлорид кальцію
- B. Адреналін
- C. Преднізолон
- D. Тавегіл
- E. Кордіамін

48. У хлопчика 10 р. після укусу бджоли з'явився набряк обличчя в параорбітальній області, який супроводжувався гіперемією та свербінням. При клінічному обстеженні ЧСС – 94 уд./хв., АТ – 100/60 мм рт.ст. Який найбільш імовірний діагноз?

- A. Анафілактичний шок
- B. Кропив'янка
- C. Набряк Квінке
- D. Атопічний дерматит
- E. Нефротичний синдром

49. Дівчину 19-ти років вжалила бджола за палець правої руки. Через 30 хвилин вона звернулася до сімейного лікаря зі скаргами на слабкість, відчуття жару у всьому тілі, здавлення у грудях, дзвін у вухах. АТ 70/40 мм рт. ст., ЧСС 120 за хв. Жало бджоли було вийнято відразу. Який препарат необхідно ввести першочергово?

- A. Хлорид кальцію
- B. Адреналін

С.Атропин
D.Тавегіл
Е. Кордіамін

50. Хвора 40 років була вжалена бджолою у верхню губу, через кілька хвилин відчула брак повітря, губа та язик сильно розпукли, з'явився хрип при диханні, що було чути на відстані. Хвора привезена рідними до міської лікарні. Має місце дихальна недостатність, спричинена набряком легенів. Яка форма анафілактичного шоку має місце у даному випадку?

А. Типова
В. Церебральна
С. Асфіктична
D. Абдомінальна
Е. Гемодінамічна

51. Після проведення анестезії, лікар звернув увагу на неспокій хворого 52 років, у якого з'явилися головний біль, нудота, оніміння губ, язика, обличчя, свербіж шкіри, що посилюється, особливо долоні, відчуття стискання у грудях. При огляді: шкіра гіперемована, кропив'янка, акроціаноз, холодний піт. Дихання шумне, свистяче, пульс частий, ниткоподібний. АТ 80/40 мм рт.ст. Який стан розвився у хворого?

А. Анафілактичний шок
В. Набряк Квінке
С. Коматозний стан
D. Астматичний статус
Е. Судомний синдром

52. До хірурга-стоматолога звернулася хвора 46 років із скаргами на припухлість та болі в ділянці правої білявушної слинної залози, що підсилюється при вживанні кислих продуктів та спецій. Під час огляду було діагностовано сіалодохит, у зв'язку з чим лікар вирішив ввести в протік розчин хімопсину. Під час маніпуляції хвора відчула слабкість, але лікар продовжував втручання. Раптово хвора зблідла, покрилася липким потом, втратила свідомість. Пульс та артеріальний тиск не визначається. Яке ускладнення розвилось у хворої?

А. Колапс
В. Анафілактичний шок

- С. Непритомність
- Д. набряк Квінке
- Е. Кропивниця

53. Про початок алергічного набряку гортані можуть свідчити наступні симптоми:

- А. Охриплість голосу
- В. «Гавкаючий» кашель
- С. Стридорозне дихання
- Д. Інспіраторна задишка
- Е. Все перераховане

54. Хвора скаржиться на підвищення температури до 38,0С, виражений свербіж шкіри, появу висипки по всьому тілу. Ввечері їла полуницю. Які препарати необхідно призначити в першу чергу?

- А. Антибіотики
- В. Гістаглобулін
- С. Антигістамінні
- Д. Інфузійна терапія колоїдними розчинами
- Е. Жарознижуючі засоби

55. У пацієнтки 33 років при введенні лідокаїну виник сильний головний біль, шум в вухах, болі за грудиною, відчуття жару, пітливість. Об-но: стан хворої важкий, пульс 115/хв., ниткоподібний, АТ 80/30 мм рт.ст. Виберіть засоби для невідкладної терапії.

- А. Адреналін
- В. Преднізолон
- С. Мезатон
- Д. Атропін
- Е. Допамін

56. У хворого 54 років, ВІЛ-позитивний, на слизовій оболонці піднебіння, язика, губ, ясен та дна ротової порожнини, а також на шкірі з'явилися темно – червоні плями з чіткими межами, діаметром біля 3 см, які поступово починають підніматись над поверхнею. Вони безболісні, тістуватої консистенції, дещо нагадують гемангіому. Поступово вони стають все щільнішими, а поверхня їх стає шорсткою, з глибокими рівчачками,

тріщинами. На ній з'являються виразки з брудно-сірим нальотом, болючі, кровоточиві. Ваш попередній діагноз?

- A. Синдром Стівенса–Джонсона
- B. Хвороба Лайелла
- C. Пухлина Капоші
- D. Туберкульоз
- E. Сифіліс

57. Хворий на гострий бронхіт 27 років скаржиться на підвищення температури тіла до 37,9°C, появу уртикарної висипки та набряку на обличчі, свербіж. Протягом доби приймає призначений дільничним терапевтом ампіцилін. При огляді обличчя відмічається гіперемія, набряк, особливо, в ділянці очей. Ваш попередній діагноз:

- A. Хронічна кропив'янка
- B. Атопічний дерматит
- C. Гостра кропив'янка
- D. Набряк Квінке
- E. Системний червоний вовчак

58. Хворий на гострий бронхіт 27 років скаржиться на підвищення температури тіла до 37,9°C, появу уртикарної висипки та набряку на обличчі, свербіж. Протягом доби приймає призначений дільничним терапевтом ампіцилін. При огляді обличчя відмічається гіперемія, набряк, особливо, в ділянці очей. Для лікування слід призначити:

- A. Тавегіл внутрішньом'язово
- B. Целестодерм
- C. Лоратадин перорально
- D. Преднізолон перорально
- E. Глюконат кальцію внутрішньовенно

59. Елементами висипання при кропив'янці є:

- A. Пляма
- B. Папула
- C. Пухир з гіперемією
- D. Везикула
- E. Пустула

60. Хвора 28 років на другий день після щеплення протигрипозною вакциною скаржиться на поширену висипку на шкірі, яка супроводжується нестерпним свербіжем. Об'єктивно: загальний стан задовільний. На шкірі обличчя, тулуба, верхніх та нижніх кінцівок – поширена уртикарна висипка, місцями зливного характеру. Який найбільш вірогідний діагноз?

- A. Герпетичний дерматоз Дюринга
- B. Гостра кропив'янка
- C. Системний червоний вівчак
- D. Багатоформна ексудативна еритема
- E. Свербіж дорослих

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
E	C	D	D	E	A	C	E	D	E
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
A	E	B	E	D	A	E	A	C	A
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	C	B	D	C	C	A	E	C	D
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
D	B	D	A	D	D	C	C	C	E
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
D	D	A	B	B	D	B	C	B	C
51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
A	B	E	C	A	A	C	D	C	B

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

Завдання 1

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

1. Ваш діагноз?
2. Які методи потрібні для верифікації діагнозу?
3. Тактика лікування (перерахуйте групи препаратів)?

Еталон відповіді:

1. Гостра ревматична лихоманка.
2. ЗАК, серологічні дослідження крові, бактеріоскопічне дослідження мазка із зіву, ЕКГ, ЕХО-КС.
3. Антибіотикотерапія (призначення препаратів бензилпеніциліну, при непереносимості пеніциліну, застосовують макролідні препарати) глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби, симптоматична терапія.

Завдання 2

Хвора Б., 39 років, поступила в ревматологічне відділення в зв'язку з тим, що після тривалого перебування під прямим сонячним опроміненням у неї різко підвищилась температура тіла до 39 С, слабкість, виразки у роті, по ходу стравоходу, шлунку, кишечника з геморагією, підвищився рівень білка в сечі до 8 г на добу, рівень холестерину, ліпопротеїдів, церебральні порушення, еритема обличчя, зони "декольте". Було виставлено діагноз::

1. Ваш діагноз?
2. План обстеження?

3. Ваші дії.

Еталон відповіді:

1. Системний червоний вовчак, підгострий перебіг, активність III ст., люпус-нефрит, нефротичний синдром, ХНН I ст., поліартралгія, серозит адгезивний, астеновегетативний синдром і синдром Іценко-Кушинга з аутоімунним кризом.

2. ЗАК, ЗАС, імунологічне дослідження, дослідження біоптату (шкіри, нирки), дослідження ліквору, ЕЕГ, дослідження нервової та м'язевої провідності, нейропсихологічне обстеження (в окремих хворих із нейропсихіатричним вовчаком).

3. комбінована пульс-терапія метилпреднізолоном 1000 мг на добу протягом 5 діб та в перший день 1000 мг циклофосфаміду.

Завдання 3

У хворого 25 років протягом 2-х тижнів підвищення температури тіла до 38⁰С, кровоточивість ясен, болі в горлі при ковтанні. При огляді: блідість шкіри і слизових, петехіальний геморагічний висип на шкірі нижніх кінцівок. Пальпується селезінка на 3 см з підребер'я. У зіві виразки, вкриті фібринозним нальотом.

В аналізі крові: ер. - 2,2x10⁹ / л, Нв - 79 г / л, тромб. - 22,0x10⁹ / л, лейкоц. - 30,0x10⁹ / л, бластні клітини - 62%, сегм. - 24%, лімф. - 12%, мон. - 2%, ШОЕ - 51 мм / год.

1. Ваш попередній діагноз.

2. Які заходи необхідні для його уточнення. Які ви очікуєте зміни при проведенні цих досліджень.

3. Які етапи лікування необхідно провести хворому.

Еталон відповіді

1. Попередній діагноз: гострий лейкоз.

2. Для уточнення діагнозу необхідне дослідження кісткового мозку, де повинен бути виявлений високий відсоток бластних клітин, пригнічення нормальних паростків кровотворення, необхідне проведення цитохімічного дослідження бластних клітин.

3. Лікування: індукція ремісії, консолідація ремісії, профілактика нейролейкемії, безперервна підтримуюча терапія в ремісії, реіндукції ремісії. Крім того, хворому необхідні трансфузії еритроцитарної маси в зв'язку з анемією, тромбоцитарної маси і дицинона в зв'язку з тромбоцитопенією, призначення антибіотиків, полоскання рота водними розчинами антисептиків

Завдання 4

Хворий 25 років, студент, незабаром після вакцинації протигрипозної вакциною зазначив появу невеликої жовтушності шкірних покривів, слабкість, стомлюваність, тяжкість в лівому підребер'ї. Пальпаторно визначається збільшення селезінки на 4 см нижче краю реберної дуги по лівій серединно-ключичній лінії.

Клінічний аналіз крові: Нв - 64 г / л, ер. - $2,0 \times 10^9$ / л, к.п. - 0,9 г, ретикуло. - 40, тромб. - 215×10 / л, лейкоц. - $15,0 \times 10^9$ / л, п - 10%, с. - 78%, лімф. - 10%, м. - 2%, ШОЕ - 17 мм / год. Загальний білірубін 60 мкмоль / л, пр. - 10 мкмоль / л, непр. - 50 мкмоль / л, сироваткового заліза - 20 мкмоль / л. Загальний аналіз сечі; білок - 0,002%, реакція на гемосідероз в сечі - негативна. Аналіз сечі по Нечипоренко: лейкоц. - 2000 в 1 мл, ер. - 1000 в 1 мл. Проба Кумбса +++ . Мієлограма: виражена гіперплазія еритроїдного паростка кісткового мозку еритрокаріоцити - 57%, співвідношення лейко / еритро 1/1.

1. Ваш діагноз.
2. Який можливий механізм викликаної анемії.
3. Призначте лікування, визначте його етапи.
4. Показано чи даному хворому переливання еритроцитарної маси, якщо показано, то яким чином вона повинна бути приготовлена.

Еталон відповіді

1. Попередній діагноз: гемолітична анемія.
2. Аутоімунна або гетероімунна, пов'язана з появою в організмі хворого антитіл до еритроцитів, що доводиться позитивною пробєю Кумбса.
3. Лікування: показано призначення кортикостероїдних гормонів в дозі 1 мг на кг маси. При відсутності ефекту від кортикостероїдних гормонів можливе проведення спленектомії. Призначення цитостатиків як імунодепресантів в даному випадку менш бажано, з огляду на молодий вік пацієнта.
4. Даному хворому переливання еритроцитарної маси не показано, тому що показанням до її призначення є не рівень анемії, а стан хворого, гемодинамічні показники. Переливання проводяться тільки за життєвими показаннями і переливаються тільки індивідуально підібрані по пробі Кумбса, відмиті і ще краще розморожені еритроцити

Завдання 5

У пацієнта після в/м ін'єкції антибіотика через декілька хвилин з'явилась різка слабкість, відчуття стиснення в грудній клітці, жар у тілі, потемніння в очах. Шкірні покриви бліді, вкриті липким холодним потом, пульс ниткоподібний, частий. Артеріальний тиск 60/40 мм рт.ст..

1. Встановіть попередній діагноз.
2. Надайте невідкладну допомогу.

Еталони відповідей:

1. Анафілактичний шок.
2. Хворого розташовують в положенні на спині, ноги піднімають, помірно запрокидують голову; у положенні Тренделенбурга голову повертають у бік; Надалі налаштовують інгаляції 100% кисню, припиняють доступ АГ до організму. Медикаментозне лікування проводять безпосередньо введення адреналіну (обколювання місця надходження алергену, введення 0,5 мл 0,1% адреналіну в/в в 0,9% NaCl або 5% глюкози – 40-50 мл повільно). При відсутності терапевтичного ефекту або неможливості в/в введення рекомендовано повторні в/м або п/ш введення 0,5 мл 0,1% адреналіну кожні 10-15 хв 3-5 разів до нормалізації артеріального тиску. При відсутності ефекту глюкагон 1-5 мг в/в болісно з наступною інфузією 5-15 мкг до досягнення ефекту.

Обов'язково лікар повинен забезпечити прохідність дихальних шляхів. При значному порушенні або відсутності самостійного дихання, вираженому набряку гортані проводять ендотрахеальну інтубацію, переводять хворого на ШВЛ 40% киснем. За допомогою електровідсосу видаляють слиз.

При неефективності терапії слід увести в/в капельно глюкокортикостероїди (100-200 мг гідрокортизону, 60-90 мг преднізолону або 8 мг дексаметазону);

До етапів наступної терапії належить:

- застосування антигістамінних засобів. Краще вводити після відновлення показників гемодинаміки (димедрол 2% 1-2 мл, піпольфен 2-5% 1 мл парентерально 3-4 рази на добу під контролем показників артеріального тиску);

- застосування глюкокортикоїдних препаратів. Введення починають у гострому періоді з 240 мг преднізолону в/в повільно протягом 5 хв. При важкому перебігу АШ введення повторюють кожні 6 годин;

- при асфіксичній формі бронхоспазму введення еуфіліну 2,4% 10 мл в 10 мл 0,9% розчину NaCl. Призначають також ефедрин 5% 1-2 мл, алулент

0,05% 1 мл повільно, атропін 0,1%-1 мл п/ш. Розвиток лівошлуночкової недостатності потребує додаткового введення дофаміну зі швидкістю 4-8 мкг/кг/хв. Для видалення секрету з дихальних шляхів застосовують електровідсмоктування. Комплексна фармакотерапія включає введення дезагрегантів, реологічно активних препаратів, серцево-судинних препаратів, гідрокарбонату натрія;

- сорбційна терапія.

Завдання 6

У пацієнта через деякий час після введення йому вітаміну В1, обличчя набрякло, губи збільшились, повіки тяжкі, набряклі, перешкоджають відкриванню очей. Очні яблука "ін'єковані". Шкіра в місцях набряку бліда, з жовтуватим відтінком, не гаряча на дотик, не свербить, не болюча.

1. Встановіть попередній діагноз.

2. Ваша тактика.

Еталони відповідей:

1. набряк Квінке.

2. Лікування

I. Антагоністи H1-рецепторів (атигістамінні препарати другого покоління).

II. Комбінація антагоністу H2-рецепторів з антагоністом H1-рецепторів.

III. Призначення:

а) глюкокортикостероїдів титрованих до найнижчої ефективної дози;

б) циклоспорину А.

При неефективності антигістамінних препаратів додатково можна призначити декілька курсів гемосорбції або плазмаферезу, курс ін'єкцій протиалергічного імуноглобуліну. При досягненні ефекту – поступово зменшувати дози і відміняти препарати до повної відміни чи зберігаючи мінімально необхідну дозу.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Нормативно-законодавчі документи

1. Наказ МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія». – Режим доступу: <http://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/magazine/27/433.pdf>
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит». – Режим доступу: <http://www.rheumatology.kiev.ua>
3. Наказ МОЗ України від 30.07.2010 № 647 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія". – Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0647282-10>
4. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія». – Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2015_709_ZDA/2015_709_YKPMDD_ZDA.pdf
5. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію». – Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2015_916_MA/2015_916_YKPMDD_MA.pdf
6. Протокол надання медичної допомоги хворим на алергічну кропив'янку та набряк Квінке. – Режим доступу: <https://kiai.com.ua/ua-issue-article-74/Protokol-nadannya-medichnoyi-dopomogi-hvorim-na-alergichnu-kropiv-yanku-ta-nabryak-Kvinke>

Основна

1. Михайловська Н. С. Тактика сімейного лікаря при невідкладних станах в ендокринології, ревматології, пульмонології : навч.-метод. посіб. для студентів VI курсу медичного факультету спеціальності «Лікувальна справа», «Педіатрія» за програмою навчальної дисципліни «Загальна практика - сімейна медицина» / Н. С. Михайловська, Грицай Г.В. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. – 181 с.
2. Михайловська Н.С. Тактика сімейного лікаря при невідкладних станах в нефрології, алергології, гематології, гастроентерології: навч.-метод. посіб. для студентів VI курсу медичного факультету спеціальності «Лікувальна справа»,

«Педіатрія» за програмою навчальної дисципліни «Загальна практика - сімейна медицина» / Н. С. Михайловська, І.О. Стецюк. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. – 110 с.

3. Михайловська Н.С. Загальні аспекти надання невідкладної допомоги в практиці сімейного лікаря / Н.С. Михайловська. – Навчально-методичний посібник до практичних занять та самостійної роботи студентів VI курсу з дисципліни «Загальна практика - сімейна медицина». – Рекомендовано МОЗ України (протокол № 1 від 24.03.2017 р.). – 207с.

4. Михайловська Н. С. Профілактична медицина як основа діяльності сімейного лікаря : навч.-метод. посіб. до практ. занять та самостійної роботи студентів VI курсу з дисципліни «Загальна практика - сімейна медицина» / Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. – 215 с.

5. Сімейна медицина : електронний навчальний посібник / Н.С. Михайловська, Г.В. Грицай, О.В. Шершньова, О.О. Лісова,Т.О. Кулинич. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. – Рекомендовано ЦМР ЗДМУ (протокол № 4 від 02.06.2016 р.)

6. Національний підручник з ревматології /За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуба. – К.: МОРІОН, 2013. – 672 с.: іл., табл., бібліогр.

7. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів/ За ред. проф.. Ю.М. Мостового, 21-ше видання, доповнене та перероблене - Вінниця: «ДКФ», 2017. - 527 с.

8. Внутрішні хвороби. / [К.О. Бобкович, Є.І Дзись, В.М. Жебель та ін.]; під ред. М.С. Расіна. Вінниця. - Нова Книга, 2015. – 328с. : іл.

9. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів/ За ред. проф.. Ю.М. Мостового, 21-ше видання, доповнене та перероблене. – Вінниця: «ДКФ», 2017. –527 с.

10.Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / под ред. А. Н. Беловола [и др.]. – К.: ООО Библиотека «Здоровье Украины», 2015. – Т. 1. – 542 с.

11.Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов под ред. А. Н. Беловола [и др.]. – К.: ООО Библиотека «Здоровье Украины», 2015. – Т. 2. – 446 с.

12.Кривенко В.І., Пахомова С.П., Єремеев В.Г та ін.. Алгоритми діагностично-лікувальних навичок та вмінь з внутрішніх хвороб. Посібник. Рекомендовано Міністерством освіти та науки України. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2011. – 359 с.

13. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: Пособие для студентов, врачей – интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. -4-е изд. доп.- К.: ООО. «Полиграф плюс», 2010. - 552 с.:ил.

14. Кузнецова Л.В. Особливості діагностики та лікування кропив'янки в алергологічній практиці / Л.В. Кузнецова та співавт.– Монографія за редакцією професора Л.В.Кузнецової. – Київ. – 2012. - 68 с.

15. Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини: Навчальний посібник / І.П. Катеренчук. - Полтава, 2015. – 270 с.

Допоміжна

1. Михайловська Н.С. Надання медичної допомоги на засадах сімейної медицини, змістові модулі 1,2,3 / Н.С. Михайловська. - Збірка тестових завдань для підсумкового контролю знань студентів VI курсу медичного факультету за програмою навчальної дисципліни «Загальна практика – сімейна медицина». – Запоріжжя: ЗДМУ, 2016 р. – 258 с.

2. Поглиблення знань з ревматології серед сімейних лікарів / В.М. Коваленко [та ін.]. – Режим доступу: <http://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/magazine/24/391.pdf>

3. Внутрішня медицина : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. У 3 т. Т. 1 / К. М. Амосова, О. Я. Бабак, В. М. Зайцева [та ін.]; за ред. К.М. Амосової. - К. : Медицина, 2008. - 1056 с.

4. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина: Підручник для студентів вищих мед. навч. закладів III-IV рівнів акрид./ В.І. Денисюк, О.В. Денисюк. – Вінниця: ДП «Державна картографічна фабрика», 2011. – 928 с.

5. Дзяк Г.В. Невідкладні стани в клініці внутрішніх хвороб / Г.В. Дзяк, А.М. Василенко, Т.О. Перцева.– Дніпропетровськ: 2004. – 517с.

6. Вороненко Ю.В. Алергологія: підручник / Ю.В. Вороненко та співавт. – Київ, 2008. – 295 с.

7. Медицина неотложных состояний. Скорая и неотложная медицинская помощь / И. С. Зозуля, А.В. Вернигора, В.И. Боброва [и др.] ; под ред. И.С. Зозули. – К: Медицина, 2008. – 695с.

8. Алгоритми діагностики і лікування невідкладних станів у терапевтичній практиці / Є.М. Стародуб, О.Є. Самогальська, Б.І. Рудик, Ф.А.

Зверхшановський, Л.П. Мартинюк, Н.І. Ярема, С.Є. Шостак, О.І. Криськів. – Т.: ТДМУ «Укрмедкн», 2008. — 195 с.

9. Внутрішня медицина: ревматологія: навчальний посібник / В.Є. Кондратюк, М.Б. Джус. – К. : ВСВ «Медицина», 2017. – 272 с.

10. Епифанов В.А. Медицинская реабилитация. – Изд. МЕДпресс-информ., 2008. - 328 с.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит». – Режим доступу: <http://www.rheumatology.kiev.ua>
2. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія». – Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2015_709_ZDA/2015_709_YKPMO_ZDA.pdf
3. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію». – Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2015_916_MA/2015_916_YKPMO_MA.pdf
4. Протокол надання медичної допомоги хворим на алергічну кропив'янку та набряк Квінке. – Режим доступу: <https://kiai.com.ua/ua-issue-article-74/Protokol-nadannya-medichnoyi-dopomogi-hvorim-na-alergichnu-kropiv-yanku-ta-nabryak-Kvinke>
5. Михайловська Н. С. Тактика сімейного лікаря при невідкладних станах в ендокринології, ревматології, пульмонології : навч.-метод. посіб. для студентів VI курсу медичного факультету спеціальності «Лікувальна справа», «Педіатрія» за програмою навчальної дисципліни «Загальна практика - сімейна медицина» / Н. С. Михайловська, Грицай Г.В. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. – 181 с.
6. Михайловська Н.С. Тактика сімейного лікаря при невідкладних станах в нефрології, алергології, гематології, гастроентерології: навч.-метод. посіб. для студентів VI курсу медичного факультету спеціальності «Лікувальна справа», «Педіатрія» за програмою навчальної дисципліни «Загальна практика - сімейна медицина» / Н. С. Михайловська, І.О. Стецюк. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. – 110 с.
7. Михайловська Н.С. Загальні аспекти надання невідкладної допомоги в практиці сімейного лікаря / Н.С. Михайловська. – Навчально-методичний посібник до практичних занять та самостійної роботи студентів VI курсу з дисципліни «Загальна практика - сімейна медицина». – Рекомендовано МОЗ України (протокол № 1 від 24.03.2017 р.). – 207с.
8. Михайловська Н. С. Профілактична медицина як основа діяльності сімейного лікаря : навч.-метод. посіб. до практич. занять та самостійної роботи

студентів VI курсу з дисципліни «Загальна практика - сімейна медицина» / Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. – 215 с.

9. Сімейна медицина : електронний навчальний посібник / Н.С. Михайловська, Г.В. Грицай, О.В. Шершньова, О.О. Лісова, Т.О. Кулинич. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. – Рекомендовано ЦМР ЗДМУ (протокол № 4 від 02.06.2016 р.)

10. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуба. – К.: МОРІОН, 2013. – 672 с.: іл., табл., бібліогр.

11. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів/ За ред. проф.. Ю.М. Мостового, 21-ше видання, доповнене та перероблене - Вінниця: «ДКФ», 2017. - 527 с.

12. Внутрішні хвороби. / [К.О. Бобкович, Є.І Дзись, В.М. Жебель та ін.]; під ред. М.С. Расіна. Вінниця. - Нова Книга, 2015. – 328с. : іл.

13. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів/ За ред. проф.. Ю.М. Мостового, 21-ше видання, доповнене та перероблене. – Вінниця: «ДКФ», 2017. – 527 с.

14. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / под ред. А. Н. Беловола [и др.]. – К.: ООО Библиотека «Здоровье Украины», 2015. – Т. 1. – 542 с.

15. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов под ред. А. Н. Беловола [и др.]. – К.: ООО Библиотека «Здоровье Украины», 2015. – Т. 2. – 446 с.

16. Кривенко В.І., Пахомова С.П., Єремєєв В.Г та ін.. Алгоритми діагностично-лікувальних навичок та вмінь з внутрішніх хвороб. Посібник. Рекомендовано Міністерством освіти та науки України. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2011. – 359 с.

17. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: Пособие для студентов, врачей – интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей.-4-е изд. доп.- К.: ООО. «Полиграф плюс», 2010. - 552 с.:ил.

18. Кузнецова Л.В. Особливості діагностики та лікування кропив'янки в алергологічній практиці / Л.В. Кузнецова та співавт.– Монографія за редакцією професора Л.В.Кузнецової. – Київ. – 2012. - 68 с.

19. Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини: Навчальний посібник / І.П. Катеренчук. - Полтава, 2015. – 270 с.

20. Михайловська Н.С. Надання медичної допомоги на засадах сімейної медицини, змістові модулі 1,2,3 / Н.С. Михайловська. - Збірка тестових завдань для підсумкового контролю знань студентів VI курсу медичного факультету за програмою навчальної дисципліни «Загальна практика – сімейна медицина». - Запоріжжя : ЗДМУ, 2016 р. – 258 с.

21. Поглиблення знань з ревматології серед сімейних лікарів / В.М. Коваленко [та ін.]. – Режим доступу: <http://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/magazine/24/391.pdf>

22. Внутрішня медицина : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. У 3 т. Т. 1 / К. М. Амосова, О. Я. Бабак, В. М. Зайцева [та ін.]; за ред. К.М. Амосової. - К. : Медицина, 2008. - 1056 с.

23. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина: Підручник для студентів вищих мед. навч. закладів III-IV рівнів акрид./ В.І. Денисюк, О.В. Денисюк. – Вінниця: ДП «Державна картографічна фабрика», 2011. – 928 с.

24. Дзяк Г.В. Невідкладні стани в клініці внутрішніх хвороб / Г.В. Дзяк, А.М. Василенко, Т.О. Перцева.– Дніпропетровськ: 2004. – 517с.

25. Вороненко Ю.В. Алергологія: підручник / Ю.В. Вороненко та співавт. – Київ, 2008. – 295 с.

26. Медицина неотложных состояний. Скорая и неотложная медицинская помощь / И. С. Зозуля, А.В. Вернигора, В.И. Боброва [и др.] ; под ред. И.С. Зозули. – К: Медицина, 2008. – 695с.

27. Алгоритми діагностики і лікування невідкладних станів у терапевтичній практиці / Є.М. Стародуб, О.Є. Самогальська, Б.І. Рудик, Ф.А. Зверхшановський, Л.П. Мартинюк, Н.І. Ярема, С.Є. Шостак, О.І. Криськів. – Т.: ТДМУ «Укрмедкн», 2008. — 195 с.

28. Внутрішня медицина: ревматологія: навчальний посібник / В.Є. Кондратюк, М.Б. Джус. – К. : ВСВ «Медицина», 2017. – 272 с.

29. Епифанов В.А. Медицинская реабилитация. – Изд. МЕДпресс-информ., 2008. - 328 с.